

Wirkung von sympathomimetischen Aminen auf die
mechanische Reaktion isolierter Glattmuskelpräparate
(Vesica urinaria und Ductus deferens)
des Meerschweinchens nach elektrischem Reiz

Reinhard Schätzle

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0059



Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese)
und dem Institut für Biologie
(Direktor: Prof. Dr. Otto Hug)
der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH

WIRKUNG VON SYMPATHOMIMETISCHEN AMINEN
AUF DIE MECHANISCHE REAKTION ISOLIERTER GLATTMUSKELPRÄPARATE
(VESICA URINARIA UND DUCTUS DEFERENS) DES MEERSCHWEINCHENS
NACH ELEKTRISCHEM REIZ

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Reinhard Schätzle
aus München

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Professor Dr.med. W. Felix

Mitberichterstatter: Professor Dr.med. M. Kiese

Dekan: Professor Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1.7.1975



Verzeichnis der ...

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Einleitung	2
3.	Einleitung	3
4.	Einleitung	4
5.	Einleitung	5
6.	Einleitung	6
7.	Einleitung	7
8.	Einleitung	8
9.	Einleitung	9
10.	Einleitung	10
11.	Einleitung	11
12.	Einleitung	12
13.	Einleitung	13
14.	Einleitung	14
15.	Einleitung	15
16.	Einleitung	16
17.	Einleitung	17
18.	Einleitung	18
19.	Einleitung	19
20.	Einleitung	20
21.	Einleitung	21
22.	Einleitung	22
23.	Einleitung	23
24.	Einleitung	24
25.	Einleitung	25
26.	Einleitung	26
27.	Einleitung	27
28.	Einleitung	28
29.	Einleitung	29
30.	Einleitung	30
31.	Einleitung	31
32.	Einleitung	32
33.	Einleitung	33
34.	Einleitung	34
35.	Einleitung	35
36.	Einleitung	36
37.	Einleitung	37
38.	Einleitung	38
39.	Einleitung	39
40.	Einleitung	40
41.	Einleitung	41
42.	Einleitung	42
43.	Einleitung	43
44.	Einleitung	44
45.	Einleitung	45
46.	Einleitung	46
47.	Einleitung	47
48.	Einleitung	48
49.	Einleitung	49
50.	Einleitung	50
51.	Einleitung	51
52.	Einleitung	52
53.	Einleitung	53
54.	Einleitung	54
55.	Einleitung	55
56.	Einleitung	56
57.	Einleitung	57
58.	Einleitung	58
59.	Einleitung	59
60.	Einleitung	60
61.	Einleitung	61
62.	Einleitung	62
63.	Einleitung	63
64.	Einleitung	64
65.	Einleitung	65
66.	Einleitung	66
67.	Einleitung	67
68.	Einleitung	68
69.	Einleitung	69
70.	Einleitung	70
71.	Einleitung	71
72.	Einleitung	72
73.	Einleitung	73
74.	Einleitung	74
75.	Einleitung	75
76.	Einleitung	76
77.	Einleitung	77
78.	Einleitung	78
79.	Einleitung	79
80.	Einleitung	80
81.	Einleitung	81
82.	Einleitung	82
83.	Einleitung	83
84.	Einleitung	84
85.	Einleitung	85
86.	Einleitung	86
87.	Einleitung	87
88.	Einleitung	88
89.	Einleitung	89
90.	Einleitung	90
91.	Einleitung	91
92.	Einleitung	92
93.	Einleitung	93
94.	Einleitung	94
95.	Einleitung	95
96.	Einleitung	96
97.	Einleitung	97
98.	Einleitung	98
99.	Einleitung	99
100.	Einleitung	100

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	5
1. Allgemeine Versuchsdurchführung	5
2. Präparation der Harnblase und des Samenleiters	5
3. Elektrischer Reiz	
a) Elektroden	7
b) Stimulatoren	7
c) Reizparameter	13
4. Organbad und Registrierung	13
5. Pharmaka	15
III. Ergebnisse	16
A) Isoprenalin	16
1. Vesica urinaria	16
2. Ductus deferens	20
3. Vergleich: Vesica urinaria - Ductus deferens	20
B) TH 1165 a	23
1. Vesica urinaria	23
2. Ductus deferens	27
3. Vergleich: Vesica urinaria - Ductus deferens	28
C) Buphenin	29
1. Vesica urinaria	29
2. Ductus deferens	34
3. Vergleich: Vesica urinaria - Ductus deferens	36
D) Isoxsuprin und Oxyfedrin	38
E) Wirkung von sympathomimetischen Aminen und cyclischem AMP auf Streifenpräparate von Vesica urinaria bei elektrischem Reiz mit wechselnder Frequenz	41
F) Vergleichende Dosiswirkungskurven und Tabellen	44
1. Isoprenalin, TH 1165 a, Buphenin: Vesica urinaria	44
2. Isoprenalin, TH 1165 a, Buphenin: Ductus deferens	46
3. Übersichtsgraphik und Tabellen	46
IV. Diskussion	50
V. Zusammenfassung	55
VI. Literatur	57

I. Einleitung

Ahlquist (1948, 1958) teilte die Rezeptoren, die die Impulse des adrenergen Systems an die Effektorzellen vermitteln, in α - und β -Rezeptoren. Weitergehende pharmakologische Untersuchungen gaben Aufschluß über die Anwesenheit, Verteilung und Wirkung dieser Rezeptoren an sympathisch innervierten Organen.

In jüngerer Zeit gewannen besonders β -adrenerge Substanzen durch erfolversprechenden therapeutischen Einsatz und durch Erkenntnisse über ihre Wirkungsmechanismen, insbesondere ihre Verbindung zum AMP-System an Bedeutung (Andersson und Mohme-Lundholm, 1970; Robinson, Butcher und Sutherland, 1967; Bloom und Goldman, 1966; Sutherland, Oye und Butcher, 1965).

In einer Vielzahl von in vitro Versuchen wurden bereits β -adrenerge Pharmaka in ihrer Wirkung auf Spontankontraktionen, Muskeltonus und elektrisch oder durch Pharmaka hervorgerufene Kontraktionen sympathisch innervierter Muskelverbände untersucht. Unter anderem hat sich erwiesen, daß z.B. Isoprenalin bei der Harnblase (De Sy, 1970) und beim Samenleiter (Large, 1965) des Meerschweinchens durch β -Rezeptorenstimulation die Kontraktionen auf elektrischen Reiz hemmt. Andererseits wird die Wirkung von Buphenin auf die Adrenalinkontraktion des Ductus deferens der Ratte (Ariens, 1963) und auf die Samenleiter des Meerschweinchens (Wiemers, 1951) auf eine α -Rezeptoren blockierende Eigenschaft des Pharmakons zurückgeführt.

In orientierenden Versuchen hatten M.Ch. Michailov und U.E. Welscher in Zusammenarbeit mit W. Felix festgestellt, daß Vesica urinaria und Ductus deferens auf Buphenin- und TH 1165 α -gaben mit verschiedenartigen Änderungen der tonischen und phasischen Aktivität reagierten. Diese Beobachtungen, sowie die in klinischer Anwendung, als auch in vitro

auftretenden Wirkungsunterschiede zwischen Substanzen mit vermutlich β -adrenergen Eigenschaften gaben Veranlassung, die Wirkung der aralkylierten Sympathomimetika Buphenin und TH 1165 a und zu Vergleichszwecken des Isoprenalins auf die mechanische Reaktion isolierter Glattmuskelpräparate (Ductus deferens und Vesica urinaria) des Meerschweinchens auf elektrischen Reiz zu untersuchen. Durch die Ausschaltung nervaler Strukturen mittels Tetrodotoxin und elektrische Reize wechselnder Frequenz sollte versucht werden, neurotrope von muskulotropen Effekten zu differenzieren.

Isoprenalin wirkt rein β -adrenerg und wird wegen seines ausgeprägten broncholytischen Effekts therapeutisch bei Asthma bronchiale eingesetzt. Nebenwirkungen sind dabei eine geringe Erschlaffung der Gefäßmuskulatur und bei entsprechender Dosierung eine positive chronotrope und inotrope Herzwirkung (Isselhard, 1969). Der aus der Gefäßerschlaffung resultierende Blutdruckabfall wird durch die Herzwirkung weitgehend kompensiert.

Bei Buphenin ist das Verhältnis der Wirkungen zu Gunsten der Kreislauaffinität verschoben (Wiemers, 1951). Therapeutische Dosen Buphenin bewirken vermehrte Durchblutung von Skelettmuskulatur und Coronarien, sowie in geringerem Maße der Hautgefäße. Der damit verbundene Blutdruckabfall wird durch eine positiv chronotrope Wirkung und eine Erhöhung des Schlagvolumens abgefangen (Isselhard, 1969). Die therapeutische Verwendung blieb nicht auf periphere Durchblutungsstörungen beschränkt.

Mehrere Autoren (Wolff, 1967; Mosler, 1969, 1965; Boden und v.d. Crabben, 1970) berichteten über die Verwendung von Buphenin als Tokolytikum.

In der nötigen Dosierung schränkten kardiovaskuläre Nebenwirkungen die Anwendung des Präparates ein. Über Isoxsuprin wurde ähnliches berichtet (Bishop et al., 1961; Henricks, 1964).

Als eine weitere tokolytische Substanz erwies sich TH 1165 a. Maiss und Legerlotz (1972), Mosler (1969), Boden et al. (1970) berichteten über dessen klinische Anwendung. Mit niedrigerer Konzentration als bei Buphenin wurde eine gute Tokolyse bei geringen Nebenwirkungen erreicht.

Im folgenden werden noch einige morphologische und physiologische Anmerkungen zu den Versuchsorganen gegeben: Die Muskulatur der Harnblase ist aus Bündeln glatter Muskelzellen aufgebaut, die in Längsrichtung und zirkulär ausgerichtet sind. Die Glattmuskelzellen werden von cholinergen Endverzweigungen umgeben. Die adrenergen Fasern zeigen zahlenmäßig Abweichungen in den verschiedenen Schichten der Muskularis (El-Badawi und Schenk, 1966).

Die spontane elektrische und mechanische Aktivität der Meer-schweinchenblase beruht wahrscheinlich auf einem Ca^{++} Ionen-einstrom und nicht auf einem Na^{+} Ionenstrom, noch auf Nerven-reiz, wie Creed (1971) berichtete. Aufgrund pharmakologischer Untersuchungen können im Detrusormuskel der Blase sowohl er-regende cholinerge, als auch erregende - und hemmende -Re-zeptoren angenommen werden (De Sy, 1970; Edvardsen, 1968; Edvardsen und Setekleiv, 1968; Hukovic et al., 1965).

Die Harnblase wird durch den Nervus pelvici parasympathisch und sympathisch durch den Nervus hypogastricus innerviert, welche die Ansammlung und Ausstoßung des Urins regeln. Der Nervus pelvici erhöht durch erregende Impulse den Innendruck der Blase, während der Nervus hypogastricus hemmende Einflüs-se auf die Blasenmuskulatur ausübt (Burnstock, 1969; Carpenter und Root, 1951; Edvardsen, 1968; Elliott, 1907; Greven, 1972).

Der Ductus deferens ist ein röhrenförmiger Verband von Glatt-muskelzellen, der im Gegensatz zur Harnblase in vitro nicht spontanaktiv ist.

Pharmakologische Untersuchungen ergaben, daß neben cholinergen (Bhargava, Kar und Parmar, 1965) sowohl α - als auch β -adrenerge Rezeptoren (Large, 1965) vorhanden sind.

Die autonome Innervation des Ductus deferens vom Meerschweinchen erfolgt durch prä- und postganglionäre Fasern des Nervus hypogastricus.

Die motorischen Nervenfasern des Samenleiters entspringen Ganglien, die entlang des Nervus hypogastricus gefunden werden. (Merrillees, Burnstock und Holman, 1963; Ferry, 1967). Dessen Erregung führt über ein cholinerges Bindeglied (Burn und Weetman, 1963) zur Freisetzung von Nor-Adrenalin aus den postganglionären Nervenendungen.

Nach Birmingham und Wilson (1963) werden die Kontraktionen des Samenleiterpräparates vom Meerschweinchen bei transmuraler elektrischer Reiz in der Hauptsache durch die Erregung postganglionärer, adrenerger Nerven hervorgerufen.

II. Methodik

1. Allgemeine Versuchsdurchführung

Für die Versuche wurden geschlechtsreife, männliche Meer-schweinchen (400 bis 1000 g) verwendet. Weibliche Tiere erwiesen sich wegen ziemlich großer Variationen in der spontanen tonischen und phasischen Aktivität mehrerer Blasenpräparate als ungeeignet. Die Tiere wurden durch Genickschlag getötet, gewogen und die Bauchdecke zur Entnahme der Präparate durchtrennt. Zur Betropfung der Präparationsstelle und für die Organbäder diente die Lösung nach McEwen (1956), die auch Large (1965), sowie Burn und Weetman (1963) verwendeten. Diese Lösung wurde im Vorratsbehälter mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) durchlüftet und auf 37° C angewärmt.

Die Lösung hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 7,6 g; KCl 0,42 g; CaCl₂ 0,24 g; Dextrose 2,0 g; Saccharose 4,5 g; NaH₂PO₄ 0,143 g; Na₂HCO₃ 2,1 g in 1 ltr. destilliertem Wasser. Der pH-Wert wurde mit einem Orion Digital pH-Meter gemessen und betrug 7,5 bis 7,7 bei Versuchsbeginn und wurde bis Versuchsende um 1/10 bis 2/10 alkalischer.

Die Präparate wurden nach ihrer Freilegung sofort in die Organbäder eingehängt. Nach 30 bis 60 Minuten wurde die elektrische Reizung der Muskelpräparate mit unterschwelligen Reizspannungen begonnen und stufenweise bis zu maximalen Kontraktionen erhöht. Darauf wurde die Spannung so geregelt, daß sich die Kontraktionsamplituden bei 50 bis 60% des maximalen Ausschlags einpendelten, um sowohl hemmende als auch verstärkende Effekte beobachten zu können. Blieb die Größe der Kontraktionen annähernd gleich, wurden die zu untersuchenden Pharmaka ins Organbad gegeben.

2. Präparation der Harnblase und des Samenleiters

A. Das Blasenpräparat

In die freigelegte Harnblase wurde dorsal mit dünner Kanüle eingestochen. Mittels Ganzglasspritze wurde der Urin abgesaugt

und durch Lösung nach McEwen von 37° C ersetzt, da sich Präparate, deren Schnittstellen nicht mit ausfließendem Urin in Berührung kamen, besser und schneller von dem Präparations-trauma erholten.

a) Präparate für Nervenreiz

Die von Huković , Rand und Vanov (1965) angegebene Methode zur elektrischen Reizung eines Nerv-Muskelpräparates der Rattenblase konnte auf das Meerschweinchen nicht übertragen werden, da hier der Gefäß-Nervenstrang nicht direkt neben dem Ureter verläuft. Ein brauchbares Nerv-Muskelpräparat konnte jedoch ähnlich der Methode von Ursillo und Clark (1956) gewonnen werden. Die Nerven, die mit den versorgenden Blutgefäßen in Ureternähe zum Detrusormuskel verlaufen, wurden als einheitlicher Gefäß-Nervenstrang auf 1 bis 2 cm Länge präparatorisch dargestellt. Dann wurde ein Streifen des Detrusormuskels, der mit dem Strang zusammenhing, entnommen und an beiden Enden ein Faden zur späteren Fixierung im Organbad befestigt.

b) Präparate für transmurale Reizanordnung

Für transmurale elektrische Reizung wurde der Blase ein Streifen Detrusormuskel von ca. 15 x 3 mm entnommen und an beiden Enden mit einem Faden versehen, um es dann an den Elektroden befestigen zu können. Dieses Präparat ist leicht und schnell zu gewinnen und ermöglicht neben Nervenreiz bei Ausschaltung der Nerven durch Tetrodotoxin (Kao, 1966) transmuralen Reiz der Muskelfasern. Mit diesem Präparat wurden die quantitativen Versuchsreihen durchgeführt.

B. Das Samenleiter-Präparat

a) Für das Nerv-Muskelpräparat wurde vom Mittelstück des Ductus deferens ca. 2 cm entnommen und das begleitende Gefäß-Nervenbündel auf 1 cm Länge vom Ductus abpräpariert. An beiden Enden des Ductus wurde ein Faden durchgezogen.

b) Für transmurale Reizanordnung wurde ein etwas längeres Stück entnommen und unter dem Mikroskop von begleitenden Gefäßen, Nerven und Bindegewebe befreit. Das so erhaltene Stück wurde auf bügelförmige Elektroden gebunden.
(Beschreibung der Elektroden vergleiche nächsten Abschnitt).

3. Elektrischer Reiz

a) Elektroden

Organpräparate mit einem teilweise abpräparierten Gefäß-Nervenstrang wurden mit den Fäden an beiden Enden zwischen einen Glashaken und den Hebel eines Aufnehmers der mechanischen Aktivität gehängt. Das Gefäß-Nervenbündel wurde ohne Spannung so auf zwei parallele Nadelelektroden aus Platin aufgespießt, daß bei Kontraktion des Präparates die Verlagerung des Gefäßnervenstranges unmöglich war (siehe Abb. 1). Für die transmurale Reizanordnung wurden zwei triangelförmige Elektroden aus Platindraht entwickelt, die bis auf einen schmalen Schlitz von $1/2$ mm Breite in der Mitte des Querteils mit einer Plastikhülse isoliert wurden (siehe Abb. 2). Die Enden der Präparate wurden fest über den Schlitz gelegt und durch Fäden fixiert. Die beiden Elektroden wurden zwischen Glashaken und Hebel eingespannt (siehe Abb. 3).

b) Stimulatoren

Die Elektroden wurden an den Stimulator I bzw. T der Fa. Hugo Sachs Elektronik angeschlossen. Weiter wurde ein stufenlos regelbarer automatischer Zeitschalter verwendet (siehe Abb. 4). Es wurde ein Umschaltgerät entwickelt, das es ermöglichte, ein Präparat abwechselnd mit zwei verschiedenen Stimulatoren zu reizen. Das Umschaltgerät und die beiden Stimulatoren wurden vom Zeitschalter gesteuert. Jeder der beiden Stimulatoren war dabei auf eine bestimmte Frequenz (25 bzw. 100 Hz) eingestellt (siehe Abb. 4 und 5).

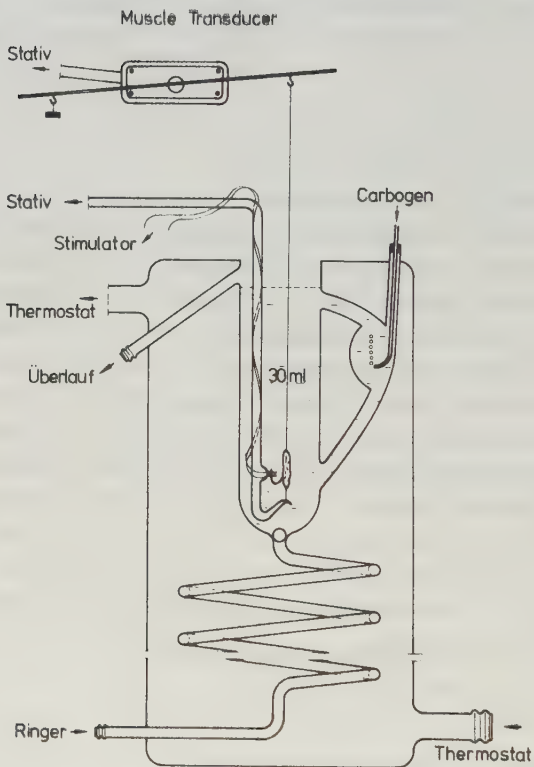


Abb. 1: Anordnung zur Registrierung der Kontraktionen elektrisch gereizter Nerv-Muskelpreparate.



Abb. 2: Glashaken mit bügelförmigen Elektroden für transmurale Reizung glattmuskulärer Zellverbände.

Die Organpräparate wurden über den schlitzförmig freiliegenden Platindraht am Querteil des Bügels gebunden. Die beiden Bügel wurden an die Ausgänge des Stimulators angeschlossen.



Abb. 3: Organbad mit eingebundenem Präparat.

Am oberen Bildrand ist der Muscle transducer erkennbar, über den die Muskelkontraktionen isotonisch aufgenommen werden. Nahe dem Glasbogen führen zwei isolierte Drähte die Reizströme zu den Bügelelektroden.

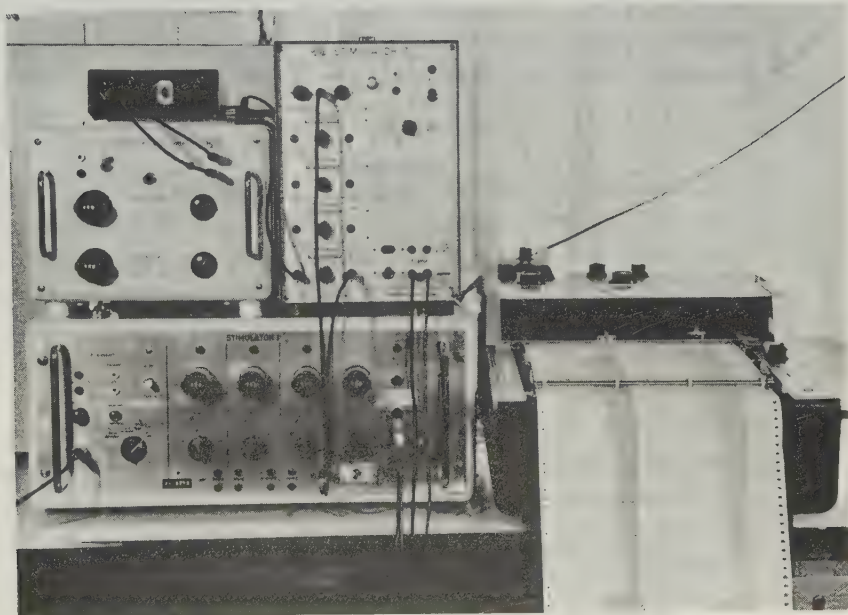


Abb. 4: Aufbau der beiden Stimulatoren und des 2-Kanalschreibers

Links auf dem Stimulator I steht ein automatischer Zeitschalter, auf diesem wiederum das in Abschnitt 3 b beschriebene Umschaltgerät.

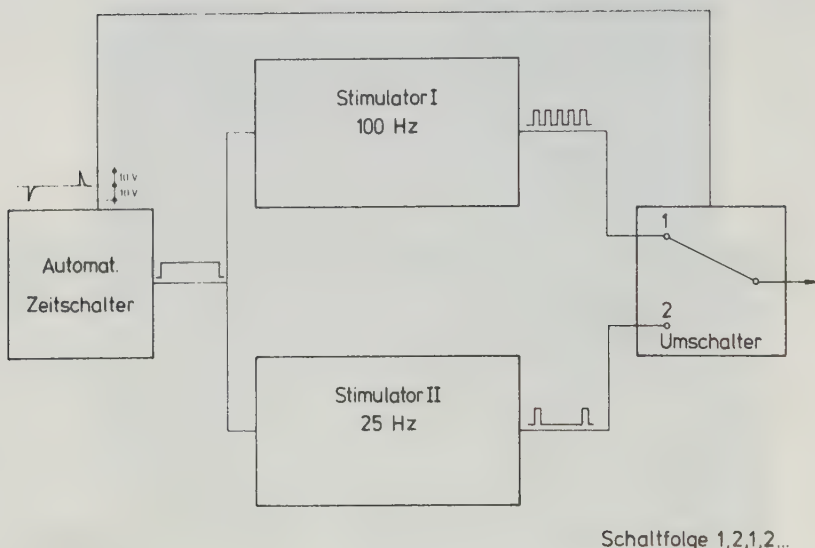


Abb. 5: Blockschaltbild der Versuchsanordnung für elektrischen Reiz wechselnder Frequenz.

Der automatische Zeitschalter schaltet in bestimmten Zeitabständen die beiden Stimulatoren ein. Diese geben gleichzeitig je eine Serie von Rechteckimpulsen von 25 bzw. 100 Hz ab. Durch ein Signal von 10 V zu Beginn der Reizserien stellt der Umschalter abwechselnd die Verbindung zwischen einem der beiden Stimulatoren und den Reizelektroden her.

c) Reizparameter

Die Reizströme waren Serien von Rechteckimpulsen, die mit einem Oszillographen kontrolliert wurden. Folgende Größen blieben bei allen Versuchen gleich: Reizbreite: 1 msec, Reizfrequenz: 25 Hz, bei Untersuchung einer Frequenzabhängigkeit 25 und 100 Hz abwechselnd. Ein Serienrhythmus von 2 bis 3 Min. bei der Blase und von 1 bis 2 Min. beim Ductus, sowie eine Seriadauer von 5 bzw. 10 Sek. erwiesen sich als geeignet, die Präparate nicht zu überbeanspruchen. Verändert wurde nur die Reizspannung je nach Präparat und Art des Reizes. Eine Übersicht über die angewandten Reizspannungen gibt Abb. 6.

4. Organbad und Registrierung

Die Organbäder (siehe Abb. 1 und 2) hatten eine konstante Temperatur von $37,5^{\circ}\text{C}$ und wurde mit Carbogen durchperlt. Die verwendeten Bäder hatten 27 bzw. 21 ml Inhalt. Die gelösten Pharmaka wurden mit graduierten Glasspritzen so eingebracht, daß eine kurzfristige Anreicherung in Präparatnähe verhindert wurde.

Die zwischen Glasbogen und Hebel eines Harvard smooth muscle transducers (Modell 386) eingehängten Präparate wurden mit 500 mg vorbelastet. Die Kontraktionen wurden isotonisch registriert. Zur Aufzeichnung diente ein Mehrkanalschreiber Mark II der Fa. Rikadenki, der auf Abb. 4 u.a. wiedergegeben ist.

	Art des elektrischen Reizes	Reizspannung
Ductus deferens	transmuraler Reiz	30 - 50 V
	Nervenreiz	2 - 6 V
Vesica urinaria	transmuraler Reiz	2 - 4 V
	Nervenreiz	2 - 10 V
	transmuraler Reiz nach TTX - Vorbehandlung *	40 - 80 V

* Die Organpräparate wurden mit 10^{-7} g/ml Tetrodotoxin vorbehandelt

Abb. 6: Spannungen der Reizströme, die nötig waren, 50 bis 60% der Maximalkontraktion der Präparate zu erreichen.

5. Pharmaka

Folgende Pharmaka wurden in Aqua destillata gelöst und zur Testung verwendet:

1. Buphenin (Dilatol^R, Tropon Werke, Köln)
2. Dibutyryl cyclisches AMP, Boehringer, Ingelheim a. Rh.
3. Fenoterol (TH 1165 a, Partusisten^R, C.F. Boehringer, Ingelheim a. Rh.)
4. Isoprenalin der Fa. C.F. Boehringer, Ingelheim a. Rh.
5. Oxyfedrin der Fa. Homburg, Frankfurt/M.
6. Propranolol der Fa. Rhein Pharma, Eschwege
7. Tetrodotoxin der Fa. Sankyo Company ltd., Tokyo

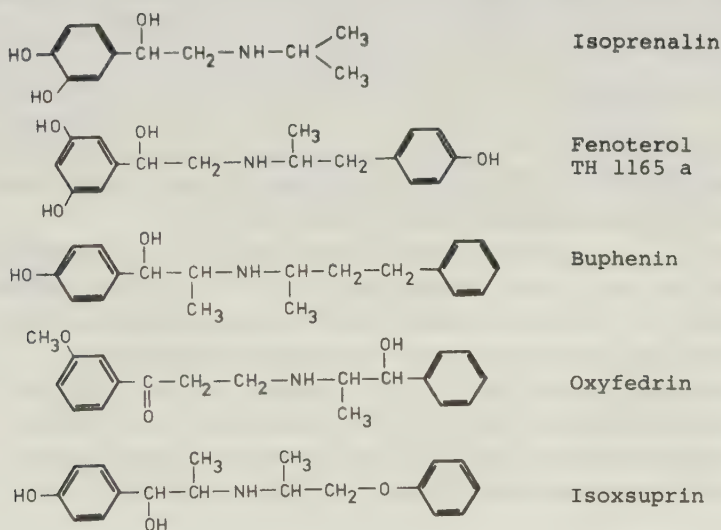


Abb. 7: Strukturformeln der getesteten Pharmaka.

III. Ergebnisse

Untersucht wurde die Wirkung der genannten Pharmaka auf die durch elektrischen Reiz ausgelösten Kontraktionen. Ca. 20% der Organpräparate reagierten nicht oder unregelmäßig auf elektrischen Reiz. Sie wurden nicht zur Auswertung herangezogen. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurde die mittlere Größe der Kontraktionsamplituden (50 bis 60% der maximalen Kontraktion) jedes Präparates vor Pharmakazugabe als 100% festgesetzt. Nach Zugabe der Testsubstanz wurde die mittlere Größe der (veränderten) Kontraktionsamplituden in % berechnet. Die Bestimmung der Signifikanz wurde nach dem t-Verfahren (Belitz, 1960) durchgeführt. Die quantitativ ermittelten Ergebnisse sind in Tab. III und IV zusammengefaßt.

A. Isoprenalin

1. Vesica Urinaria

Isoprenalin (10^{-8} bis 10^{-3} M/l) verkleinerte dosisabhängig die Kontraktionsamplituden (siehe Abb. 8).

Ab 10^{-7} M/l war die Wirkung signifikant. Sie erreichte bei 10^{-3} M/l mit einer Hemmung auf $65,22 \pm 4,01\%$ ihr Maximum.

Tab. III enthält die Werte und deren Signifikanz; Abb. 9 zeigt die Dosiswirkungskurve (gestrichelte Linie).

Weiterhin hemmte Isoprenalin Frequenz und Amplitude der Spontanaktivität ab 10^{-6} M/l. Propranolol hob in einer Konzentration von 10^{-6} M/l die Wirkung von Isoprenalin (10^{-5} M/l) regelmäßig auf.

Zur Ausschaltung der Innervation der Blasenpräparate wurde den Organbädern Tetrodotoxin (TTX) (10^{-7} g/ml) zugesetzt. (Abb. 10 zeigt die Wirkung von TTX auf die Kontraktionen). 20 Minuten später wurde zusätzlich Isoprenalin in die Badlösung gegeben, nachdem die Kontraktionen wieder auf 50 bis 60% der maximal erreichbaren Kontraktion eingestellt worden waren.

Isoprenalin hemmte ebenso wie bei nicht vorbehandelten Präparaten dosisabhängig. Propranolol hob die Isoprenalinwirkung auf (siehe Abb. 8).

Waren die Organe trotz hoher Reizspannung spontanaktiv, wurde die Spontanaktivität durch Isoprenalin vermindert.

Vesica urinaria

[1cm
└ 6min

Isoprenaline Iso
Tetrodotoxin TTX
Propranolol P

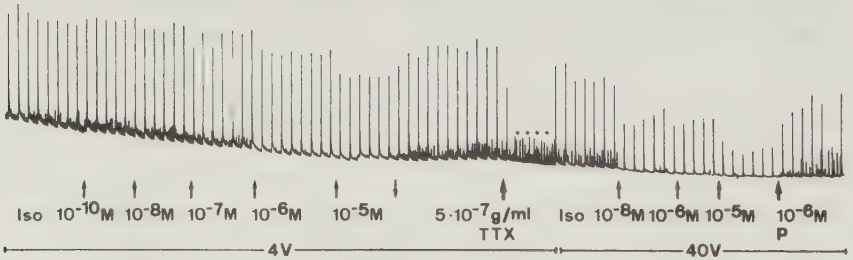


Abb. 8: Änderung der Kontraktionsamplituden der isolierten Harnblase durch Isoprenalin (10^{-10} bis 10^{-5} M/l) sowie Wirkung von Isoprenalin (10^{-8} bis 10^{-5} M/l) nach Tetrodotoxinvorbehandlung.
Bei ↓ Badwechsel, bei ↑ Pharmakazugabe.

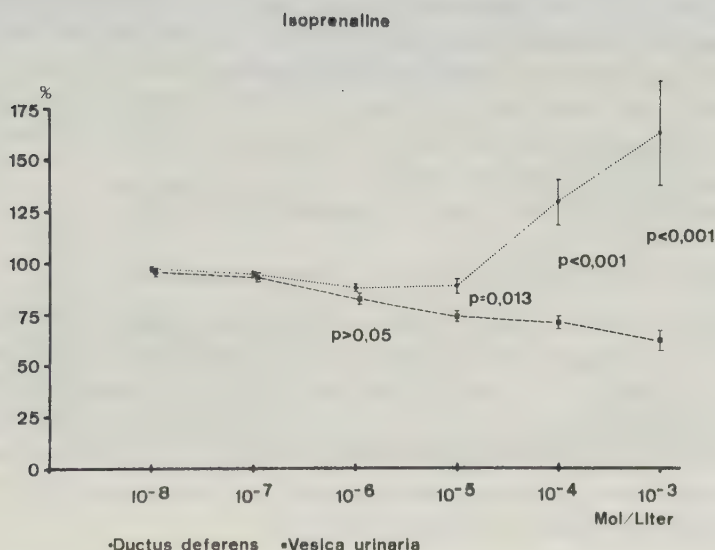


Abb. 9: Dosiswirkungskurven für die Wirkung von Isoprenalin auf die Kontraktionsamplitude isolierter Präparate von Ductus deferens und Vesica urinaria bei transmuralen elektrischen Reiz.

Die Wahrscheinlichkeit p bezieht sich auf den Unterschied der Isoprenalinwirkung auf Ductus deferens und Vesica urinaria bei jeweils gleichen Konzentrationen von Isoprenalin.

..... Ductus deferens - - - - - Vesica urinaria

2. Ductus deferens

Abb. 11 zeigt die Wirkung von Isoprenalin auf ein Samenleiterpräparat. Isoprenalin wirkte in gleichen Konzentrationen wie bei der Blase. Aus Tab. IV ergeben sich folgende Befunde: 10^{-8} bis 10^{-6} M/l Isoprenalin verminderte die Muskelkontraktionen mit zunehmender Dosis auf $88,5 \pm 1,57\%$ bei 10^{-6} M/l ($p < 0,001$). Bei 10^{-5} M/l ging die Hemmung um ca. 1% auf $89,53 \pm 4\%$ zurück und 10^{-4} bzw. 10^{-3} M/l Isoprenalin verstärkte die Kontraktion auf $130,6 \pm 10,82$ bzw. $164,13 \pm 24,85\%$ (Signifikanz siehe Tab. IV).

Dieses Ergebnis zeigt Abb. 9 (gepunktete Kurve).

3. Vergleich: Vesica urinaria - Ductus deferens

Wie Abb. 9 zeigt, beeinflusste Isoprenalin Blase und Samenleiter unterschiedlich. Es hemmte die Kontraktionen der Blase und verstärkte die des Ductus deferens. Die unterschiedliche Wirkung zeigt sich ab 10^{-5} M/l. In niedrigen Konzentrationen war auch beim Ductus deferens eine schwache, signifikante Hemmung festzustellen, doch war sie zur Wirkung auf die Blase nicht signifikant unterschiedlich.

Vesica urinaria

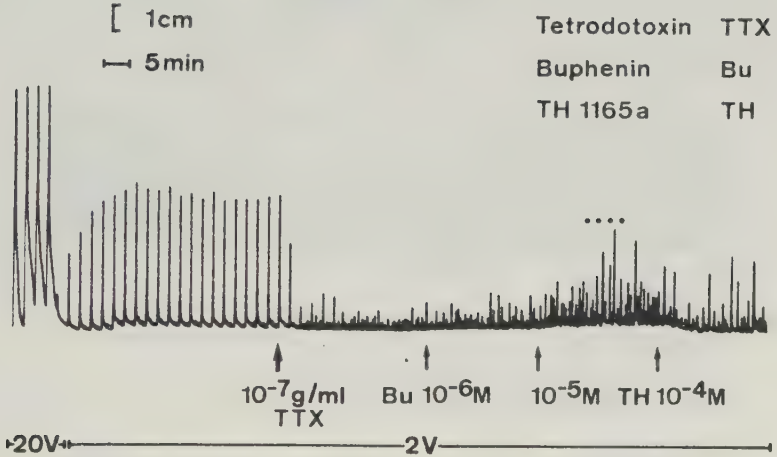
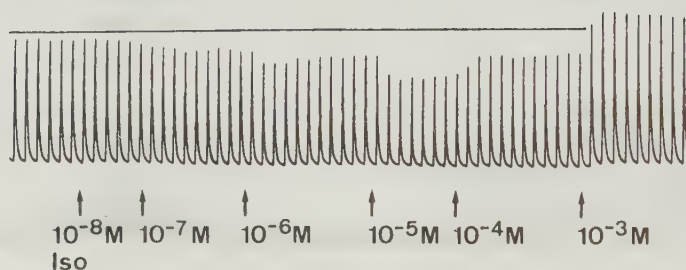


Abb. 10: Wirkung von 10⁻⁷ g Tetrodotoxin/ml Badflüssigkeit auf die Kontraktionen eines transmural gereizten Blasenstreifenpräparates.

TTX blockte die Kontraktionen auf elektrischen Reiz und es entwickelte sich eine spontane phasische Aktivität, die durch Buphenin verstärkt und durch TH 1165 a gehemmt wurde.

Ductus deferens



Isoprenaline Iso

[1 cm
 ↳ 2.5 min

Abb. 11: Wirkung von Isoprenalin auf die Kontraktionsamplituden eines transmural gereizten Samenleiters.

B. TH 1165 a

1. Vesica urinaria

TH 1165 a (10^{-10} bis 10^{-3} M/l) hemmte dosisabhängig die Kontraktionen (vergl. Abb. 12). Die Wirkung war im Bereich 10^{-7} bis 10^{-3} M/l statistisch signifikant (Zahlenwerte siehe Tab. III).

Wie Abb. 16 (gestrichelte Linie) zeigt, fiel bis zu 10^{-5} M/l die Dosiswirkungskurve gleichmäßig leicht, bei Konzentrationen über 10^{-5} M/l erheblich steiler ab, so daß bei 10^{-5} M/l ein Kurvenknick vorlag, der auf eine verstärkt hemmende Wirkung bei höheren Konzentrationen hinwies. Bei 10^{-3} M/l

TH 1165 a war die durchschnittliche Amplitudengröße noch $49,23 \pm 7,30\%$ der Ausgangsamplitude.

Soweit die Präparate noch spontanaktiv waren, verminderte TH 1165 a schon bei 10^{-7} M/l Amplitude und Frequenz.

Propranolol (10^{-6} M/l) hob die Wirkung von 10^{-4} M/l TH 1165 a teilweise auf (siehe Abb. 12).

TH 1165 a wirkte ähnlich wie Isoprenalin auf Tetrodotoxin vorbehandelte und nicht vorbehandelte Präparate.

Durch Ausschaltung der erregenden Nervenfasern mittels Tetrodotoxin sollte untersucht werden, ob TH 1165 a auch eine nervale Wirkungskomponente aufwies.

Tetrodotoxin beeinflusste die Wirkung des TH 1165 a nicht.

TH 1165 a hemmte die Kontraktionen der mit Tetrodotoxin vorbehandelten Präparate genauso wie die unvorbehandelten (Abb. 14). Tab. III gibt die Zahlenwerte an.

Buphenin (10^{-5} M/l) hob bei Tetrodotoxin vorbehandelten und nicht vorbehandelten Präparaten die hemmende Wirkung von TH 1165 a (10^{-4} M/l) auf.

Vesica urinaria

[1cm
 ↪ 6min

TH 1165a TH
 Propranolol P

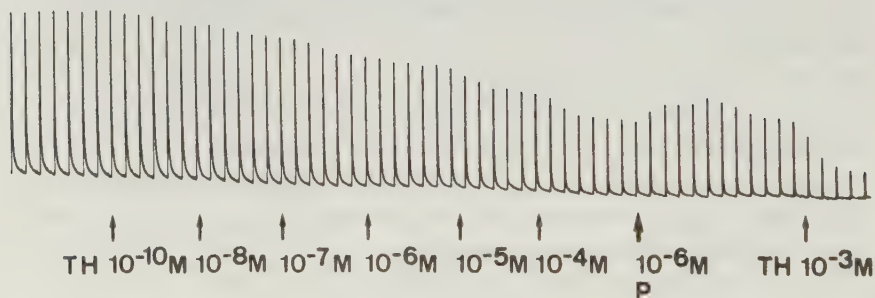


Abb. 12: Originalregistrierung eines Versuchsablaufes bei Gabe von TH 1165 a.
 Das elektrisch gereizte Präparat war ein Blasenstreifen. Propranolol (10^{-6} M/l) hob die hemmende Wirkung von 10^{-4} M/l TH 1165 a teilweise auf.

Vesica urinaria

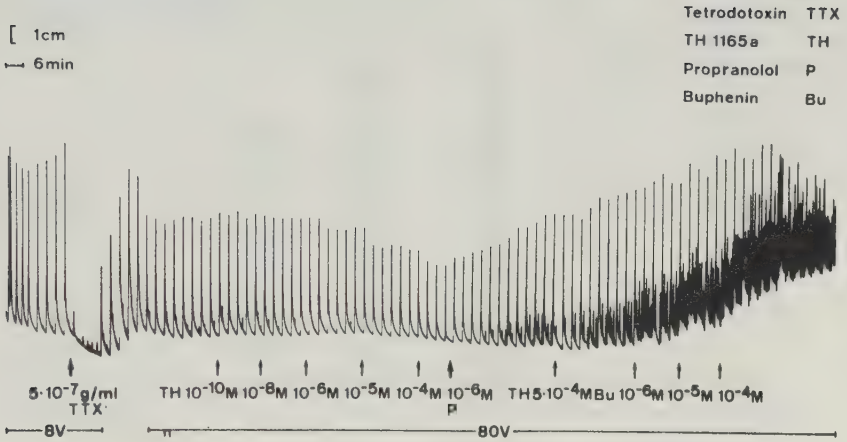


Abb. 13: Wirkung von TH 1165 a, Propranolol und Buphenin auf die Kontraktionen eines Blasenstreifenpräparates nach TTX-Vorbehandlung. Deutlich vermindert Buphenin (10^{-4} M/l) die Kontraktionsamplituden, verbunden mit Tonusanstieg und verstärkter Spontanaktivität.

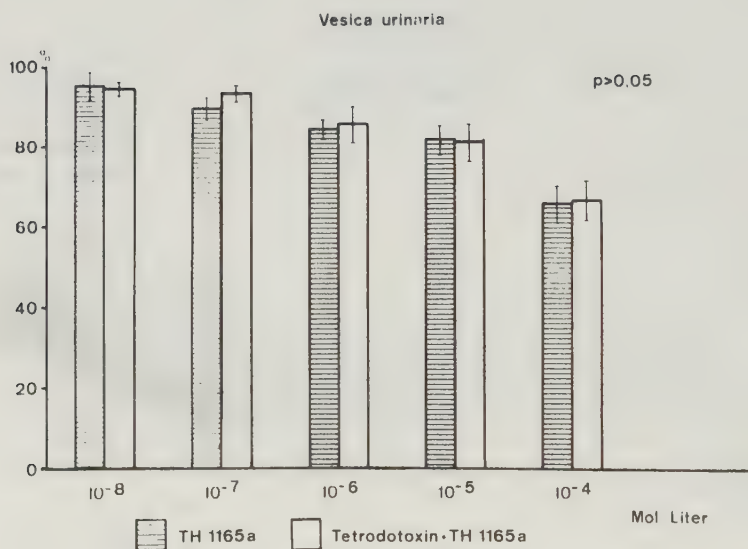


Abb. 14: Vergleichende Darstellung der Wirkung von TH 1165 a auf die Kontraktionsamplituden von Blasenstreifenpräparaten bei transmuralem elektrischen Reiz, sowohl mit als auch ohne Vorbehandlung der Präparate mit 10^{-7} g TTX/ml Badflüssigkeit. Der Wirkungsunterschied war bei keiner Konzentration statistisch signifikant ($p > 0,05$).

2. Ductus Deferens

Wie bei Blasenpräparaten hemmte TH 1165 a (10^{-8} bis 10^{-3} M/l) die Samenleiter dosisabhängig. Ab 10^{-7} M/l war die Wirkung statistisch signifikant. Auch hier nahm die Wirkung mit steigenden Konzentrationen bis 10^{-5} M/l zunächst nur leicht zu, über 10^{-5} M/l dann stärker (siehe Abb. 16, gepunktete Linie, Tab. IV, sowie Abb. 15).

Propranolol (10^{-5} M/l) schwächte, nach TH 1165 a gegeben, die Muskelkontraktionen weiter ab.

Ductus deferens

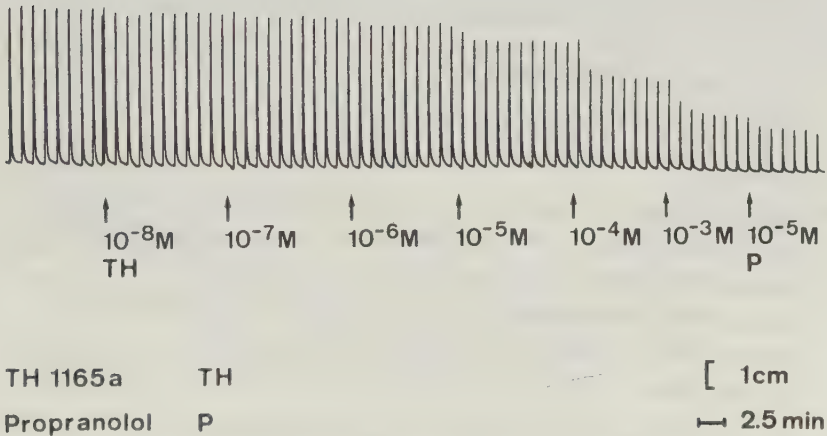


Abb. 15: Wirkung von TH 1165 a und Propranolol auf die Kontraktionsamplituden eines transmural gereizten Samenleiters.

TH 1165a

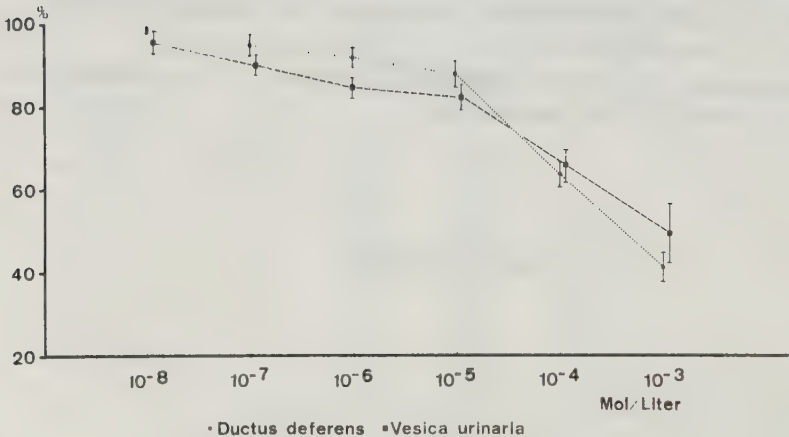


Abb. 16: Dosiswirkungskurven für die Wirkung von TH 1165 a auf die Kontraktionsamplituden isolierter Präparate von Ductus deferens und Vesica urinaria. Der Wirkungsunterschied war bei keiner Konzentration statistisch signifikant ($p > 0,05$).
(..... Ductus deferens) (----- Vesica urinaria)

3. Vergleich: Vesica urinaria - Ductus deferens

TH 1165 a wirkte auf beide Präparate etwa gleich stark. Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) (siehe Abb. 16). Bei Konzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-5} M/l nahm die Hemmung nur wenig zu und bei 10^{-5} bis 10^{-3} M/l stärker. Die Dosiswirkungskurven beider Präparate weisen im Bereich von 10^{-5} M/l einen deutlichen Knick auf.

Während TH 1165 a an beiden Präparaten gleichartig wirkte, zeigten sich Unterschiede in der Beeinflussung durch Propranolol: Propranolol hemmte die Wirkung des TH 1165 a an der Blase und verstärkte sie am Ductus.

C. Buphenin

1. Vesica urinaria

Wie Abb. 17 zeigt, veränderte Buphenin in Dosen von 10^{-8} bis 10^{-5} M/l die Kontraktionen nicht. Diese Beobachtung bestätigt Tab. III, die die Werte einer Versuchsreihe zusammenfaßt. Eine Wirkung trat erst bei 10^{-4} M/l auf: Die Amplituden gingen auf 37,47% des Ausgangswertes zurück. Dieser Wert war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Buphenin besitzt zwei weitere Wirkungen, wie Abb. 17 und 18 erkennen lassen:

1. Es löste eine Spontanaktivität aus und
2. es erhöhte den Grundtonus unabhängig davon, ob die Präparate elektrisch gereizt wurden oder nur spontanaktiv waren. Dosen von 10^{-6} bis 10^{-4} M/l erhöhten sowohl Frequenz als auch Amplituden der Spontanaktivität dosisabhängig.

Diese Wirkungen setzten je nach Empfindlichkeit der Präparate bei 10^{-6} bis 10^{-4} M/l ein. Sie waren bei 7 von 9 Präparaten zu beobachten. Die Erhöhung des Grundtonus benötigte 5 bis 10-fache Konzentrationen der Dosis, die zur Verstärkung der Spontanaktivität nötig waren. Bei einem Drittel der Präparate stieg der Tonus nach 10^{-5} , bei den anderen nach 10^{-4} M/l an, wobei die Spontankontraktionen oft die Größe der Reizamplituden überstiegen, so daß diese in der Spontanaktivität untergingen. Waren also bei zwei Drittel der untersuchten Präparate bei 10^{-4} M/l auf elektrischen Reiz keine Kontraktionen mehr zu beobachten, hörte 20 bis 30 Minuten später auch die Spontanaktivität auf und die Organe erschlafften: die elektrische Stimulation verursachte keine Kontraktion mehr.

Wurde die durch höhere Bupheninkonzentrationen bewirkte Zunahme des Grundtonus zur Kontraktionsamplitude zuaddiert, ergab sich eine schwächere Hemmung durch Buphenin (10^{-4} M/l) (siehe Abb. 19).

Vesica urinaria

[1cm

└ 6min

Buphenin Bu

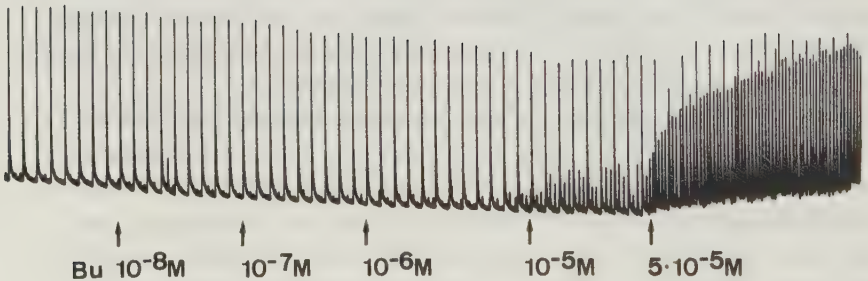


Abb. 17: Wirkung von Buphenin auf die Kontraktionsamplituden eines transmural gereizten Blasenstreifenpräparates.

Deutlich erkennbar ab 10^{-5} M/l die Zunahme der Spontanaktivität und der Muskeltonusanstieg ab 5×10^{-5} M/l.

Vesica urinaria

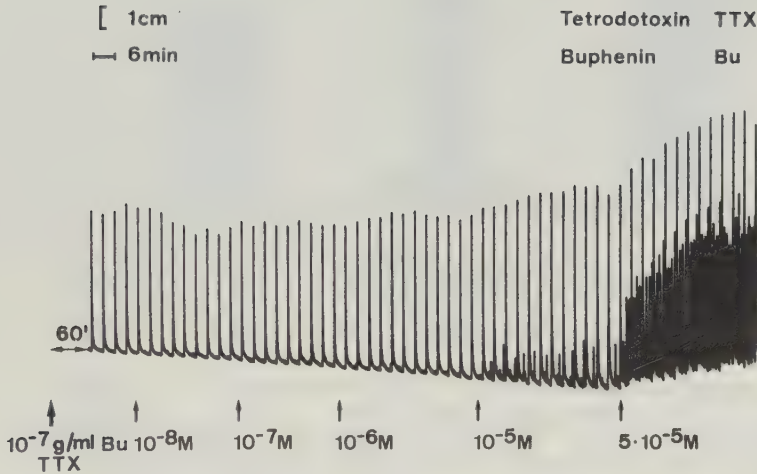


Abb. 18: Registrierung des entsprechenden Versuchs zu Abb. 17 nach 60 Minuten Einwirkzeit von 10^{-7} g Tetrodotoxin/ml Badflüssigkeit. Hier konnte im Gegensatz zu Abb. 17 eine verstärkende Wirkung des Buphenin auf die Kontraktionsamplituden registriert werden.

Tabelle I

Vergleich der Wirkung von Buphenin auf Kontraktionsamplitude und Muskeltonus unvorbehandelter und mit 10^{-7} g Tetrodotoxin/ml Badflüssigkeit vorbehandelter Präparate der Harnblase bei transmuralem elektrischen Reiz. Größe der mittleren Kontraktionsamplituden in % der Ausgangsgröße.

Vesica urinaria					
Mol / l Badflüssigkeit		Buphenin %	Buphenin+TTX %	$\Delta\%$ $\frac{\text{Buphenin} - \text{Buphenin} + \text{TTX}}{\text{Buphenin} + \text{TTX}}$	P
10^{-6}	A	100,30 $\pm$ 2,12	100,32 $\pm$ 3,49	0,02	> 0,05
	B	100,30 $\pm$ 2,12	100,32 $\pm$ 3,49	0,02	> 0,05
	C	0	0	0	
10^{-5}	A	99,22 $\pm$ 4,36	118,37 $\pm$ 5,95	19,15	p < 0,05
	B	105,63 $\pm$ 4,23	124,14 $\pm$ 5,00	18,51	p < 0,01
	C	6,41	5,77	0,64	
10^{-4}	A	37,47 $\pm$ 24,29	130,00 $\pm$ 13,37	92,53	< 0,01
	B	71,02 $\pm$ 23,30	163,70 $\pm$ 10,32	92,68	< 0,01
	C	33,55	33,70	0,15	

A — Mittlere Kontraktionsamplitude in % der Amplitudengröße vor Pharmakazugabe

B — A + mittlerer Tonusanstieg in % der Amplitudengröße vor Pharmakazugabe

C — mittlerer Tonusanstieg in % - - - - -

Vesica urinaria

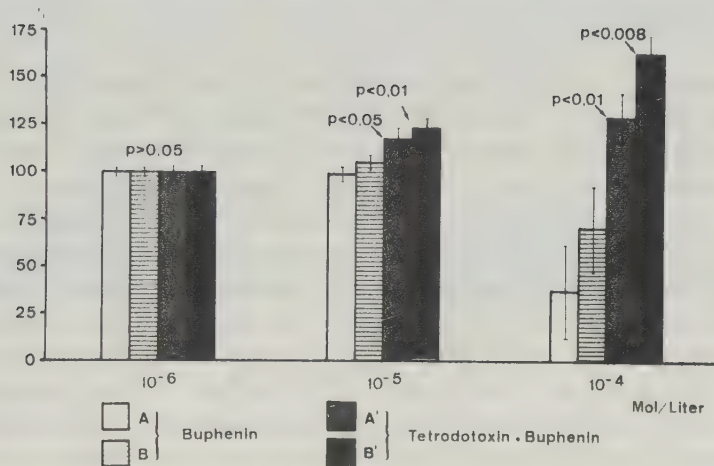


Abb. 19: Vergleichende Darstellung der Wirkung von Buphenin auf die Kontraktionen von Blasenstreifenpräparaten bei transmuralem elektrischen Reiz.

Die 4 Säulen je Konzentration wurden unter folgenden Bedingungen ermittelt:

- A : Mittlere Kontraktionsamplitude bei Bupheningabe
- B : Mittlere Kontraktionsamplitude zuzüglich Tonus-erhöhung bei Bupheninzugabe
- A' : Mittlere Kontraktionsamplitude bei Bupheningabe nach Vorbehandlung mit 10^{-7} g TTX/ml Badflüssigkeit
- B' : Mittlere Kontraktionsamplitude zuzüglich Tonus-erhöhung bei Bupheninzugabe nach Vorbehandlung mit 10^{-7} g TTX/ml Badflüssigkeit.

Die Wahrscheinlichkeit p bezieht sich jeweils auf den Unterschied entsprechender Säulen vorbehandelter und nicht vorbehandelter Blasenpräparate.

Unter Tetrodotoxineinfluß veränderte Buphenin in Konzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-6} M/l die Kontraktionen bei elektrischem Reiz nicht. Bei 10^{-5} und 10^{-4} M/l verstärkte Buphenin die Kontraktionen, jedoch ist die Signifikanz dieser Änderungen im Grenzbereich.

Bei Addition von Kontraktionsamplituden und Erhöhung des Grundtonus zeigte sich, daß Buphenin (10^{-5} und 10^{-4} M/l) die Werte signifikant vergrößerte (siehe Tab. I sowie Abb. 19). Buphenin unterschied sich also in seinen Wirkungen auf Tetrodotoxin vor- bzw. nicht vorbehandelte Blasenpräparate nur in Konzentrationen über 10^{-6} M/l, in niedrigen Konzentrationen wirkte es nicht. Es verstärkte (10^{-5} und 10^{-4} M/l) in Anwesenheit von Tetrodotoxin die Kontraktionen und hemmte (10^{-4} M/l) nicht vorbehandelte Präparate. Die Zahlenwerte und deren Signifikanz geben die Tabellen I und III an. Weiter zeigt Tab. I, daß Buphenin den Grundtonus unabhängig von Tetrodotoxin in gleicher Weise veränderte, Tetrodotoxin beeinflusste auch nicht die Bupheninwirkung auf die Spontanaktivität.

2. Ductus deferens

Abb. 20 zeigt einen typischen Kurvenverlauf bei Gabe von Buphenin (10^{-9} bis 10^{-4} M/l). Tab. IV gibt die Durchschnittswerte dieser Versuchsreihe an.

Die Dosiswirkungskurve (Abb. 21, unlinierte Säulen) zeigt drei dosisabhängige Wirkungen von Buphenin.

1. Buphenin (10^{-9} bis 10^{-6} M/l) hemmte die Kontraktionen bis auf $65,47 \pm 3,79\%$
2. 10^{-5} verstärkte die Kontraktionen über die Ausgangswerte ($108,6 \pm 6,42\%$)
3. 10^{-4} hemmte wiederum stark auf $28,08 \pm 12,72\%$.

Nach Tab. IV sind alle Werte statistisch signifikant. 10^{-5} M/l wirkte bei allen untersuchten Präparaten in der beschriebenen Weise und führte weiterhin bei der Hälfte der Präparate zu einem Tonusanstieg und 10^{-4} M/l ließ bei 5 von 6 Präparaten den Tonus ansteigen.

Propranolol (10^{-5} M/l) hob die Hemmung durch Buphenin (10^{-6} M/l) nicht auf, sondern verstärkte die Bupheninhemmung.

Ductus deferens

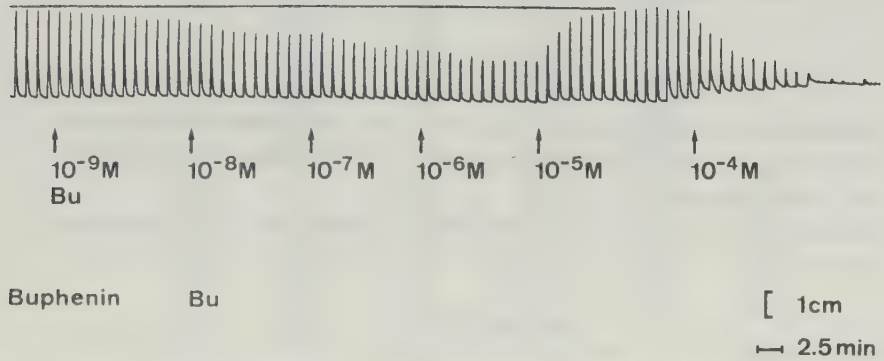


Abb. 20: Aufzeichnung der Kontraktionen eines transmural gereizten Samenleiterpräparates bei Zugabe von Buphenin in steigender Dosierung.

3. Vergleich: Vesica urinaria - Ductus deferens

Buphenin hemmte in hoher Konzentration (10^{-4} M/l) beide Organe etwa gleich stark. Bei 10^{-5} M/l war die Wirkung nicht signifikant unterschiedlich, doch ist der Dosiswirkungskurve zu entnehmen (vergl. Abb. 28), daß dies wohl zufällig ist, da sich die verschieden verlaufenden Kurven bei dieser Konzentration überschneiden.

In niederen Dosen (10^{-9} bis 10^{-6} M/l) hemmte Buphenin die Samenleiter dosisabhängig, während es die Harnblasenpräparate nicht beeinflusste (siehe Abb. 21 und Tab. II).

Tabelle II

Vergleich der Wirkung von Buphenin auf die Kontraktionsamplituden elektrisch transmural gereizter Präparate von Harnblase und Samenleiter.

Größe der mittleren Kontraktionsamplituden in % der Ausgangsgröße.

Buphenin

Mol / l Badflüssigkeit	Vesica urinaria %	Ductus deferens %	$\Delta\%$ $\frac{\text{Vesica urinaria}-\text{Ductus deferens}}$	P
10^{-8}	100,60 $\pm$ 0,70	82,97 $\pm$ 3,33	17,63	< 0,01
10^{-7}	99,70 $\pm$ 1,48	71,43 $\pm$ 4,53	28,27	< 0,001
10^{-6}	100,3 $\pm$ 2,12	65,47 $\pm$ 3,79	34,83	< 0,001
10^{-5}	99,22 $\pm$ 4,36	108,60 $\pm$ 6,42	9,38	> 0,05
10^{-4}	37,47 $\pm$ 24,29	28,08 $\pm$ 12,72	9,39	> 0,05

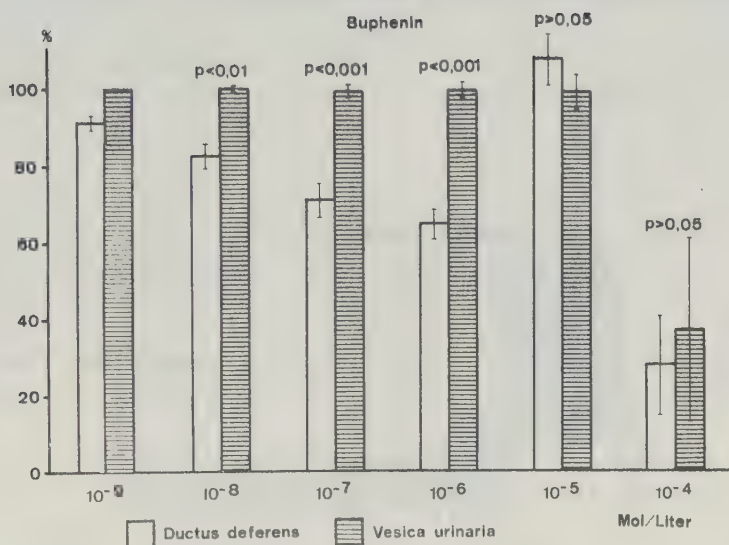


Abb. 21: Vergleichende graphische Darstellung der Wirkung von Buphenin auf Ductus deferens und Vesica urinaria bei transmuralen elektrischen Reiz. Die gestrichelte Säule bei 10^{-9} M/l stellt kein Versuchsergebnis dar. Sie steht zu Vergleichszwecken für die 100% der unbeeinflussten mittleren Kontraktionsamplituden. p bezieht sich auf den Unterschied zwischen Blase und Samenleiter.

D. Isoxsuprin und Oxyfedrin

Als weitere aralkylierte Sympathomimetika wurden Isoxsuprin und Oxyfedrin jeweils an zwei Präparaten der Harnblase auf ihre Wirkung untersucht. Beide Substanzen, sowie Buphenin unterscheiden sich von TH 1165 a durch das Fehlen der phenolischen Hydroxylgruppe (siehe Strukturformeln, Abb. 7).

Vesica urinaria

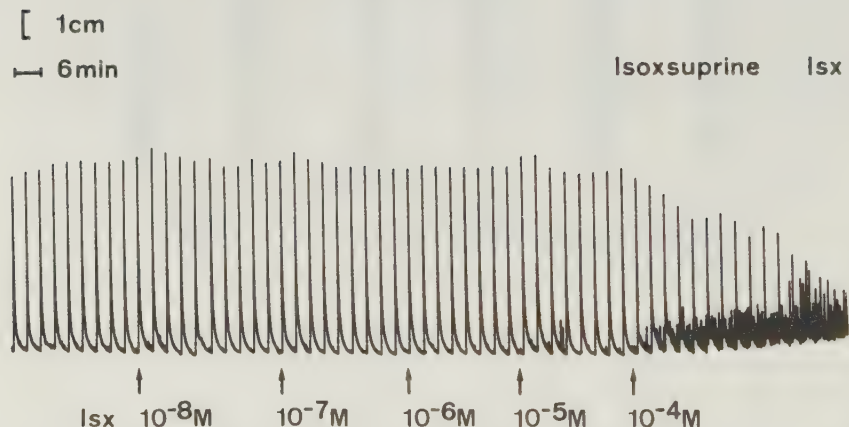


Abb. 22: Wirkung von Isoxsuprin auf ein transmural elektrisch gereiztes Blasenstreifenpräparat.

Vesica urinaria

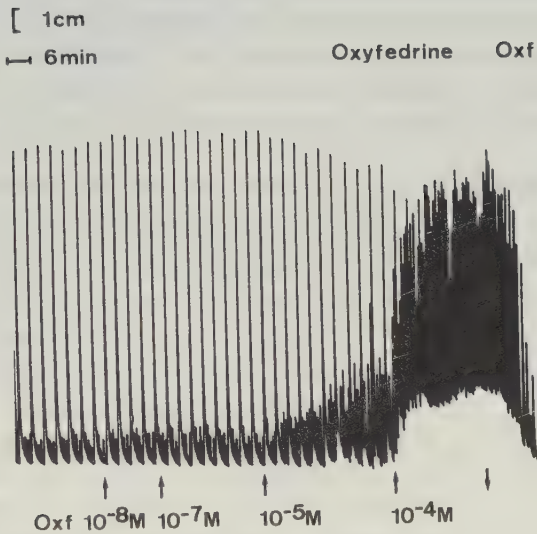


Abb. 23: Wirkung von Oxyfedrine auf ein transmural elektrisch gereiztes Blasenstreifenpräparat.
 Bei ↓ erfolgte Badwechsel.

Beide Pharmaka veränderten in Konzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-6} M/l die Größe der Kontraktionsamplituden nicht. Ebenso blieb eine Wirkung auf Spontanaktivität und Muskeltonus aus. Die Dosis von 10^{-5} M/l hemmte die Kontraktionsamplituden unter Zunahme (keine deutliche Zunahme bei Isoxsuprin) der Spontanaktivität. Bei 10^{-4} M/l stieg der Grundtonus an, die Spontanaktivität nahm zuerst deutlich an Amplitude und Frequenz zu, die Kontraktionen auf elektrischen Reiz nahmen bis zum Verschwinden ab und die Organe erschlafften dann. Abb. 22 zeigt den Kurvenverlauf eines Versuchs mit Isoxsuprin und Abb. 23 einen Versuchsablauf mit Oxyfedrin.

Buphenin, Oxyfedrin und Isoxsuprin wirkten auf Blasenstreifenpräparate ähnlich. Unterschiede gab es nur in der Stärke der Wirkungen.

E. Wirkung von sympathomimetischen Aminen und cyclischem AMP auf Streifenpräparate von Vesica urinaria bei elektrischem Reiz mit wechselnder Frequenz

11 Präparate wurden abwechselnd mit 25 bzw. 100 Hz gereizt, sowohl als Nervenreiz als auch transmural. Ziel dieser Versuchsreihe war es, die Abhängigkeit der Pharmaka-Wirkung von der Frequenz des elektrischen Reizes zu untersuchen.

Eine solche Abhängigkeit stellte sich in keinem Versuch ein. Auch die Vorbehandlung mit Tetrodotoxin rief keine Abhängigkeit der Wirkung von der Frequenz hervor.

Die Aufzeichnungen solcher Versuche sind die Abbildungen 24 und 25.

In Abb. 24 und 25 unterscheiden sich im letzten Teil des Kurvenverlaufs die Größe der Kontraktionsamplituden der beiden Reizfrequenzen. Das trat nach längerer Versuchsdauer bzw. Überbeanspruchung bei 7 von 11 Präparaten auf, bei 5 Präparaten zugunsten der mit 25 Hz erzeugten Muskelkontraktionen, in zwei Fällen zugunsten der 100 Hz.

Cyclisches AMP hemmte dosisabhängig in allen vier durchgeführten Versuchen ab 5×10^{-4} M/l die Kontraktionen auf elektrischen Reiz wechselnder Frequenz und verminderte die Spontanaktivität (siehe Abb. 25). Die Wirkung von AMP war durch Badwechsel reversibel, sie trat bei transmuralem elektrischen Reiz und bei Nervenreiz ein.

Vesica urinaria

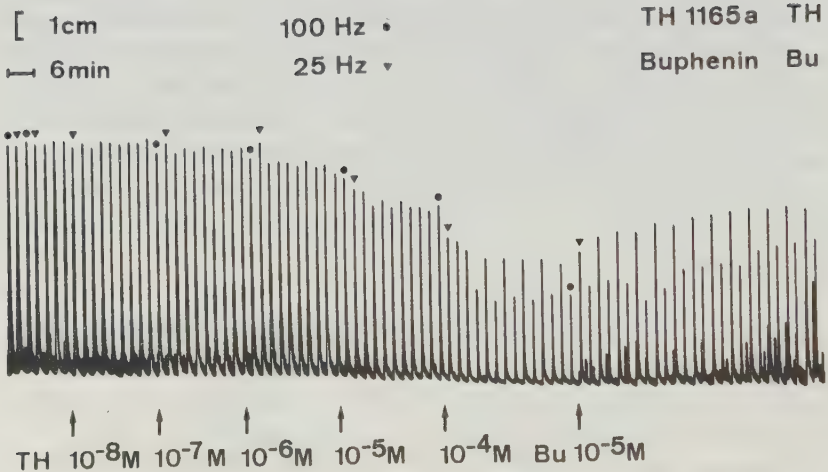


Abb. 24: Wirkung von TH 1165 a und Buphenin auf die Kontraktionsamplituden eines isolierten elektrisch gereizten Nerv-Muskelpräparates.

Das Präparat wurde abwechselnd mit 100 und 25 Hz gereizt (bei • 100, bei ▼ 25 Hz). Die unterschiedliche Größe der Kontraktionsamplituden auf der rechten Bildseite beruht *n i c h t* auf einer Pharmakawirkung. Es handelt sich vermutlich um ein Artefakt, da ähnliches bei vergleichbaren Versuchen nicht auftrat.

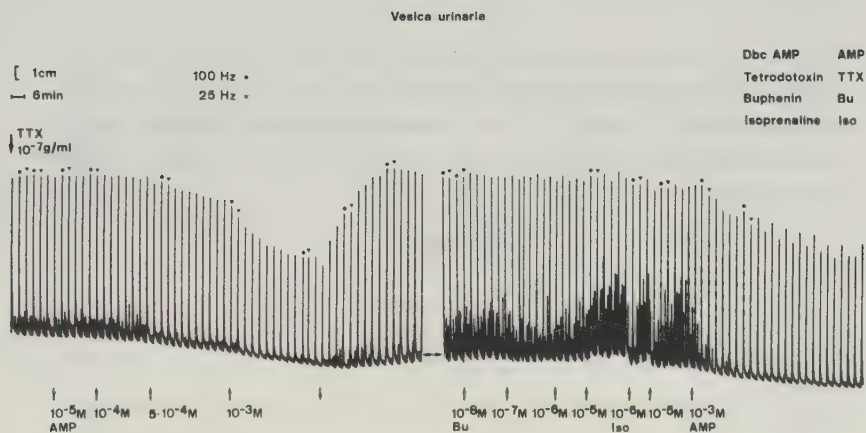


Abb. 25: Wirkung von cyclischem AMP auf die Kontraktionen eines transmural elektrisch gereizten Blasenstreifenpräparates nach Vorbehandlung mit Tetrodotoxin. Das Präparat wurde abwechselnd mit 25 Hz (▼) und 100 Hz (•) gereizt.

F. Vergleich der Pharmakawirkungen

1. Isoprenalin, TH 1165 a, Buphenin - Vesica urinaria

Vergleiche hierzu Abb. 26 und Tab. III

Isoprenalin und TH 1165 a hemmten die Kontraktionen dosisabhängig. Im Bereich von 10^{-8} bis 10^{-4} M/l war die Wirkung beider Pharmaka statistisch nicht unterschiedlich. Bei 10^{-3} M/l hemmte TH 1165 a signifikant stärker als Isoprenalin ($p < 0,05$).

Buphenin wirkte in Konzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-5} M/l nicht. Es unterschied sich dadurch signifikant von TH 1165 a und Isoprenalin. Bei 10^{-4} M/l hemmte Buphenin stärker als Isoprenalin und TH 1165 a. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

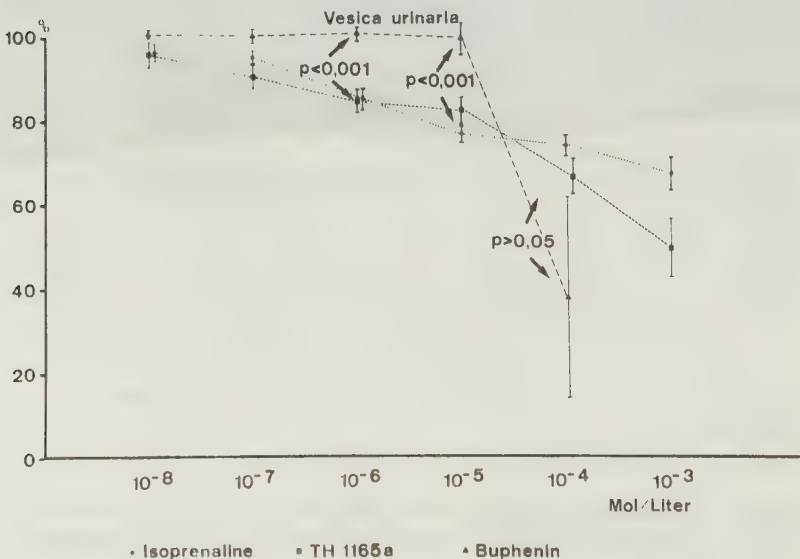


Abb. 26: Dosiswirkungskurven von Isoprenalin, TH 1165 a und Buphenin (Harnblase, transmurale und elektrische Reizung).

(-.-.-. Buphenin, Isoprenalin, ----- TH 1165 a)

Ductus deferens

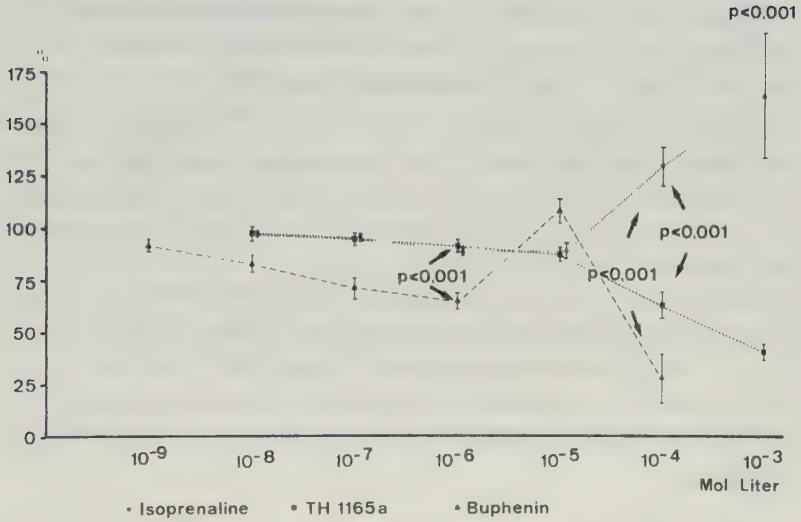


Abb. 27: Dosiswirkungskurven von Isoprenalin, TH 1165 a und Buphenin (Samenleiter, transmurale und elektrische Reizung).
(_ _ _ Buphenin, ---- TH 1165 a, Isoprenalin)

2. Isoprenalin, TH 1165 a, Buphenin - Ductus deferens

10^{-8} bis 10^{-5} M/l Isoprenalin bzw. TH 1165 a hemmten die Kontraktionen der Organpräparate auf elektrisch transmuralen Reiz dosisabhängig. Die beiden Pharmaka wirkten dabei nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$).

Über 10^{-5} M/l wirkte TH 1165 a stärker (Knick der Dosiswirkungskurve). Bei Isoprenalin schlug in höheren Konzentrationen die hemmende in eine verstärkende Wirkung um. Der Wirkungsunterschied zwischen den beiden Pharmaka war bei 10^{-4} und 10^{-3} M/l statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Buphenin hemmte in Dosen von 10^{-9} bis 10^{-6} M/l stärker als Isoprenalin und TH 1165 a. Der Wirkungsunterschied war statistisch signifikant. Der Übergang von einer hemmenden in eine verstärkende Wirkung, wie bei Isoprenalin, trat auch bei Buphenin (10^{-5} M/l) ein.

Buphenin in der Konzentration 10^{-4} M/l schwächte die Kontraktionsamplitude der Ductuspräparate wieder bis auf $28,8 \pm 12,72\%$ der Ausgangsgröße. Dieser Wert war von TH 1165 a und Isoprenalin statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,001$) (siehe Tab. IV und Abb. 27).

3. Übersichtsgraphik und Tabellen

In Abb. 28 werden Dosiswirkungskurven von Isoprenalin, TH 1165 a und Buphenin an Vesica urinaria und Ductus deferens untereinander verglichen.

Die Kurven für Isoprenalin und TH 1165 a bei Vesica urinaria sind der Übersichtlichkeit wegen zu einer Kurve, die zwischen beiden Originalkurven liegt, zusammengefaßt, sie spaltet sich jedoch bei 10^{-4} M/l auf, da sich bei 10^{-3} M/l beide Pharmaka in ihrer Wirkung signifikant unterscheiden ($p < 0,05$).

Die Kurven von mit Tetrodotoxin vorbehandelten Präparaten wurden nicht berücksichtigt.

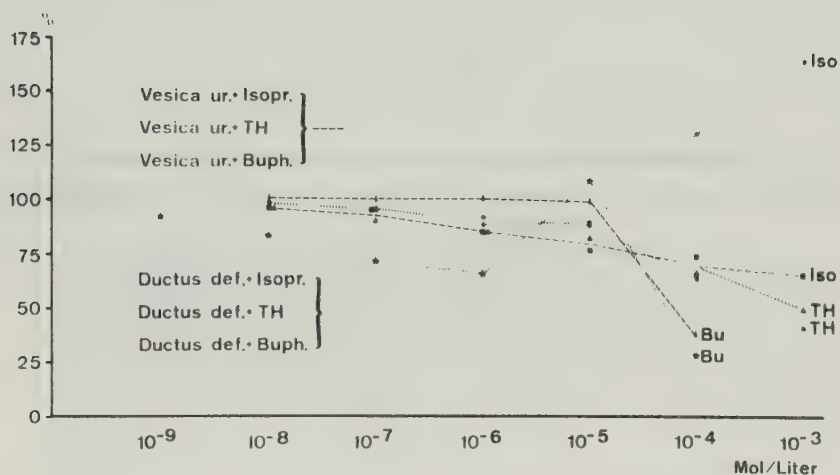


Abb. 28: Dosiswirkungskurven für die Wirkung von Isoprenalin, TH 1165 a und Buphenin auf elektrisch transmural gereizte, isolierte Organpräparate von Harnblase und Samenleiter.

Die Kurven zeigen die mittlere Größe der Kontraktionsamplituden nach Zugabe der angegebenen Pharmaka. (Ausgangsgröße = 100%, Iso = Isoprenalin, TH = TH 1165 a, Bu = Buphenin).

Tabelle III

Wirkung einiger sympathomimetischer Amine auf die Kontraktionsamplituden isolierter Blasenstreifenpräparate vom Meerschweinchen bei transmuraler elektrischer Reiz. (Mittlere Kontraktionsamplitude vor Pharmakazugabe = 100%).

Vesica urinaria

Substanz	Buphenin			Buphenin •TTX			TH 1165a			TH 1165a •TTX			Isoprenaline		
	%	n	p	%	n	p	%	n	p	%	n	p	%	n	p
10 ⁻⁸ M	100,6 ± 0,70	3	>0,05	103,7 ± 8,80	2	>0,05	96,43 ± 3,48	3	>0,05	94,88 ± 1,48	5	<0,01	96,10 ± 1,92	8	>0,05
10 ⁻⁷ M	99,70 ± 1,48	9	>0,05	102,43 ± 7,39	6	>0,05	89,97 ± 2,98	7	<0,01	93,63 ± 1,78	3	<0,05	94,97 ± 1,88	10	<0,01
10 ⁻⁶ M	100,3 ± 2,12	9	>0,05	100,32 ± 3,49	6	>0,05	84,82 ± 2,58	9	<0,001	85,77 ± 4,80	10	<0,01	84,74 ± 2,39	12	<0,001
10 ⁻⁵ M	99,22 ± 4,38	9	>0,05	118,37 ± 5,95	5	<0,05	82,02 ± 3,44	9	<0,001	81,16 ± 4,34	8	<0,001	78,54 ± 2,62	10	<0,001
10 ⁻⁴ M	37,47 ± 24,29	6	<0,001	130,0 ± 13,37	5	=0,055	65,74 ± 4,56	9	<0,001	66,86 ± 5,05	9	<0,001	73,58 ± 2,93	9	<0,001
10 ⁻³ M							49,23 ± 7,30	3	<0,01				65,22 ± 4,01	5	<0,001
10 ⁻² M	105,63 ± 4,23	9	>0,05	124,14 ± 5,00	5	<0,01									
10 ⁻¹ M	71,02 ± 23,3	6	>0,05	163,7 ± 10,32	5	<0,001									
L in mm ^{***}	5,83 ± 0,59			5,36 ± 0,36			8,28 ± 0,50			6,50 ± 1,07			7,82 ± 1,20		

+ Mittelwert der Kontraktionsamplitude nach Pharmakazugabe
+ mittlere Abweichung des Mittelwertes

++ n = Anzahl der bei der jeweiligen Konzentration ausgewerteten Präparate

+++ Die Wahrscheinlichkeit p, nach t-Verfahren bestimmt;
p bezogen auf Ausgangsreaktion 100%

++++ L = mittlere Präparatlänge in mm

x Zahlenwerte unter Hinzurechnung der Muskeltonuserhöhung zur Größe der Kontraktionsamplitude berechnet.

Tabelle IV

Wirkung einiger sympathomimetischer Amine auf die Kontraktionsamplitude isolierter Präparate des Samenleiters vom Meerschweinchen bei transmuraler elektrischer Reiz.

(Mittlere Kontraktionsamplitude vor Pharmakazugabe = 100%).

Ductus deferens

Substanz	Buphenin			TH 1165a			Isoprenaline		
	%	n	p	%	n	p	%	n	p
10^{-9} M	91,48 ± 1,82 ⁺	5	<0,01						
10^{-8} M	82,97 ± 3,33	6	<0,001	98,27 ± 1,12	3	>0,05	97,42 ± 0,82	6	<0,05
10^{-7} M	71,43 ± 4,53	6	<0,001	94,78 ± 2,93	5	>0,05	95,67 ± 0,71	6	<0,001
10^{-6} M	65,47 ± 3,79	6	<0,001	91,70 ± 2,99	4	<0,05	88,50 ± 1,57	7	<0,001
10^{-5} M	108,6 ± 6,42	6	<0,001	87,73 ± 3,21	7	<0,01	89,53 ± 4,00	6	<0,05
10^{-4} M	28,06 ± 12,72	6	<0,001	63,36 ± 5,87	7	<0,001	130,6 ± 10,82	8	<0,05
10^{-3} M				41,06 ± 3,65	7	<0,001	164,13 ± 24,85	7	<0,05
L in mm ⁺⁺⁺	8,75 ± 0,85			5,21 ± 0,87			7,11 ± 0,79		

+ Mittelwert der Kontraktionsamplitude nach Pharmakazugabe
+ mittlere Abweichung des Mittelwertes

++ n = Anzahl der bei der jeweiligen Konzentration ausgewerteten Präparate

+++ Die Wahrscheinlichkeit p, nach t-Verfahren bestimmt;
p bezogen auf Ausgangsreaktion 100%, (p) bezogen auf
nächst niedrige Konzentration

++++ L = mittlere Präparatlänge in mm

IV. Diskussion

Isoprenalin, eine Substanz mit β -adrenerger Wirkung diene als Vergleichssubstanz. Es hemmte bei Harnblasenpräparaten die Kontraktionen auf elektrischen Reiz dosisabhängig in Konzentrationen von 10^{-8} bis 10^{-3} M/l. Dieses Ergebnis stimmt mit der Arbeit von De Sy (1970) überein. Die von Edvardsen und Setekleiv (1968) beobachtete Minderung von Muskeltonus und Spontanaktivität beim Detrusormuskel der Katze trifft nach unseren Ergebnissen auch für die Meerschweinchen zu. Wie in den oben genannten Arbeiten hob Propranolol die hemmende Isoprenalinwirkung auf, wirkte also auf Blasenpräparate mittels Blockade β -adrenerger Rezeptoren.

Beim Samenleiter des Meerschweinchens hemmte Isoprenalin dosisabhängig. Konzentrationen über 10^{-5} M/l verstärkten die Kontraktionen auf elektrischen Reiz. Large (1965) hatte dieselben Ergebnisse. Ausgehend von der Annahme, daß durch elektrischen Reiz α - und β -adrenerge Strukturen der Muskelzelle erregt werden und daß die Kontraktionen durch Überwiegen der stimulierenden α - über die hemmenden β -Effekte zustandekommen, kann die Beeinflussung beider Rezeptoren eine Änderung herbeiführen. Andersson und Mohme-Lundholm (1969) schreiben Isoprenalin neben α -adrenergen auch β -stimulierende Eigenschaften zu. Da Large (1965) den hemmenden Einfluß von Isoprenalin durch die β -Blocker Pronethalol und Dichlorisoproterenol aufheben konnte, läßt sich die hemmende Wirkung niederer Isoprenalindosen auf die Erregung β -adrenerger Rezeptoren zurückführen. Entsprechend der oben erwähnten Annahme von Andersson und Mohme-Lundholm könnte die α -stimulierende Eigenschaft höherer Isoprenalinkonzentrationen die β -Rezeptorenstimulierung übertreffen und die Verstärkung der Kontraktionen erklären. Neben dieser Annahme wäre noch zu überprüfen, ob andere, nicht adrenerge Mechanismen dieser verstärkenden Isoprenalinwirkung zugrundeliegen.

TH 1165 a hemmte die Kontraktionen auf elektrischen Reiz bei Vesica urinaria und Ductus deferens dosisabhängig und signifikant stärker als Isoprenalin.

Um eine neurogene Wirkung von TH 1165 a auszuschließen, wurden in einer Vergleichsreihe bei mehreren Blasenpräparaten die nervalen Strukturen mit Tetrodotoxin ausgeschaltet und die Präparate transmural gereizt. Die Wirkung auf die Kontraktionsamplituden unterschied sich bei keiner Konzentration signifikant zwischen vor- und unvorbehandelten Blasenpräparaten. Ein Einfluß von TH 1165 a auf zuführende Nerven scheint demnach nicht gegeben.

Wegen seiner Seitenkette am Aminostickstoff läßt TH 1165 a eine β -adrenerge Wirkung erwarten. Zebuhr (1975) konnte die Wirkung von TH 1165 a auf die Spontanaktivität isolierter Meerschweinchenblasen durch Dichlorisoproterenol und Propranolol aufheben. Wolff (1967) nimmt ebenfalls eine β -Rezeptoren stimulierende Wirkung beim menschlichen Myometrium an, wie auch Mosler (1969) beobachtete, daß β -Rezeptorenblocker antagonistisch zu TH 1165 a bei dessen Verwendung als Tokolytikum wirkten. In unseren Versuchen konnte die hemmende Wirkung dieser Substanz auf elektrisch gereizte Blasenpräparate durch Propranolol aufgehoben werden. Ihre Wirkung beruht demnach auf der Erregung β -adrenerger Rezeptoren. Wegen der stark hemmenden Wirkung liegt es nahe, eine zusätzlich hemmende, etwa Ca^{++} antagonistische Eigenschaft zu erwägen. Orientierende Versuche in dieser Richtung unterstützten diese Annahme nicht.

Nach Ambache und Aboo Zar (1971) existieren für den Ductus deferens des Meerschweinchens zwei verschiedene Hemmechanismen: der eine ist durch Isoprenalin auslösbar, kann durch Propranolol aufgehoben werden und wirkt über β -adrenerge Rezeptoren. Der anderen wird durch Noradrenalin ausgelöst, wobei Propranolol nicht antagonistisch wirkt. Die Beteiligung β -adrenerger Rezeptoren scheidet dabei aus. Da bei unseren Versuchen

mit Samenleiterpräparaten Propranolol, nach TH 1165 a gegeben, dessen hemmende Wirkung nicht aufhob, sondern zusätzlich hemmte, kann nicht gesagt werden, ob TH 1165 a hier über β -adrenerge Mechanismen wirkt, oder über einen nach Ambache und Aboo-Zar unbekannten Neurotransmittermechanismus. Bereits Large (1965) stellte die Hemmung des Samenleiters durch DCI und Pronethalol bei elektrischem Reiz fest. Im Gegensatz zu den älteren β -Blockern soll nach Gersmeyer und Spitzbarth (1967) Propranolol neben seiner β -Rezeptoren blockierenden keine erregende Wirkung mehr besitzen, so daß nur noch der membranstabilisierende, lokalanästhetische Effekt dieser Substanz eine weitere Möglichkeit aufzeigt, die hemmende Wirkung von Propranolol zu erklären. Eine Parallele zu unseren Ergebnissen mit TH 1165 a und Propranolol zeigt die Beobachtung von Ambache und Aboo Zar, daß Propranolol und Pronethalol die hemmende Noradrenalinwirkung verstärkten.

Buphenin

In einem Schema von Wiemers (1951) über die Wirkung sympathomimetischer Stoffe auf die glatte Muskulatur isolierter Organe gibt er für Buphenin bei mehreren Organen in niedrigen Konzentrationen hemmende und in hohen Konzentrationen fördernde Wirkung an. Weiterhin postulierten Ludwigs und Wiemers (1951) eine hemmende Bupheninwirkung durch Blockierung der α -Rezeptoren, wie sie Reiser (1973) für Meerschweinchen Samenblasen bestätigte. Ariens (1963) hielt Buphenin für sowohl α -lytisch als auch β -mimetisch wirksam. Daraus war zu erwarten, daß Buphenin in niedrigen Konzentrationen auf die untersuchten Organe hemmend wirkte. Dies traf nur für Samenleiterpräparate bei Konzentrationen von 10^{-9} bis 10^{-6} M/l zu. Mit einer β -adrenergen Wirkung ist dieser Buphenineffekt nicht zu erklären, da Propranolol nicht antagonistisch wirkte, sondern seinerseits eine hemmende Wirkung entfaltete. Ob Buphenin durch eine Blockade von α -Rezeptoren wirkte oder eine Wirkung über das bei der Substanz TH 1165 a angedeutete unbekannte Transmittersystem des Samenleiters vorlag, bleibt zu klären. Ambache und Aboo Zar (1971) schließen eine adrenerge

neuromuskuläre Übertragung beim Ductus deferens des Meerschweinchens aus, ebenso wie cholinerge Transmitter und Histamin. Sie nehmen einen unbekannten Neurotransmitter an, der für die unerwarteten Effekte verantwortlich sein soll. 10^{-5} M/l förderte die Kontraktionen des Ductus deferens, wie auch Wiemers (1951) eine exzitatorische Wirkung höherer Buphenindosen beim Rattenuterus beschrieben hatte. 10^{-4} M/l hemmte bei Samenleiter und Harnblase stark und führte bisweilen zu völliger Lähmung der Präparate.

Der von Wiemers (1951) bestätigte lokalanästhetische Effekt aralkylierter Sympathomimetika dürfte für die Lähmung der Präparate nicht ausreichen. Eine Vergiftung bzw. bleibende Schädigung der Glattmuskelzellen durch in die Zelle eindringendes Buphenin scheint wahrscheinlicher, da sich durch Auswaschen keine vollständige Revision der Lähmung erreichen ließ. Eine Lähmung von Nervenstrukturen scheidet als Erklärung aus, da unter Tetrodotoxin die gleichen Beobachtungen gemacht wurden.

Entgegen den Erwartungen wirkte Buphenin außer in der Konzentration von 10^{-4} M/l nicht auf die Kontraktionen elektrisch gereizter Blasenpräparate aus. Präparate unter Tetrodotoxineinfluß vergrößerten auf Bupheninzugabe (10^{-5} , 10^{-4} M/l) die Kontraktionsamplituden. Zebuhr (1975) erreichte zwar ebenfalls durch Buphenin eine Stimulierung der Spontanaktivität von Blasenstreifenpräparaten, aber auch er konnte diese verstärkende Wirkung durch α -adrenerge Blocker nicht beeinflussen. Eine α -adrenerge Wirkung scheidet also aus. Daß Buphenin nur bei Blasenstreifen unter Tetrodotoxineinfluß eine statistisch signifikante Vergrößerung der Kontraktionen bei elektrischem Reiz bewirkte, ergänzt sich mit der Beobachtung von Wiemers (1951), daß durch vorherige Gabe anderer Sympathomimetika oder durch äußere Faktoren eine inhibitorische in eine exzitatorische Bupheninwirkung geändert werden konnte. Die Klärung der Frage, ob eine latente Wirkung von Buphenin durch andere Pharmaka bzw. Einflüsse manifest werden kann, würde die ungeklärten Bupheninwirkungen weiter aufklären.

Reize wechselnder Frequenz

Die Kontraktionen von Blasenstreifenpräparaten, hervorgerufen durch abwechselnde Reize mit 25 bzw. 100 Hz, veränderten sich bei Zugabe der Pharmaka gleich und wie bei einheitlicher Frequenz von 25 Hz. Die Erwartung, mit verschiedenen Reizfrequenzen nervale und muskuläre Strukturen unterschiedlich stark zu erregen und damit mögliche neurale Wirkungskomponenten der untersuchten Pharmaka von muskultropen differenzieren zu können, wurde nicht erfüllt. Nach längerer Versuchsdauer trat meist eine frequenzbetonte Größenverschiebung der Kontraktionsamplituden ein, doch war diese nicht auf eine bestimmte Frequenz festgelegt. Die Erklärung dürfte in einer Überbeanspruchung der Präparate liegen.

In Ganztierversuchen wäre zu klären, in welcher Hinsicht die in vitro gefundenen relaxierenden Wirkungen von TH 1165 a in vivo entsprechen und sich damit therapeutisch verwerten ließen.

Zeigte Buphenin in vitro auf die Blase keine eindeutige Wirkung, kann das für den Gesamtorganismus nicht ohne weiteres übernommen werden. Besonders der Hinweis auf das Umschlagen der Bupheninwirkung nach Vorbehandlung mit anderen Pharmaka bzw. nach Änderung äußerer Faktoren könnte Hinweise für die Anwendung von Buphenin liefern, sowohl gewünschte Effekte als auch unerwünschte Nebenwirkungen betreffend.

V. Zusammenfassung

An elektrisch gereizten, isolierten Präparaten von Vesica urinaria und Ductus deferens des Meerschweinchens wurde die Wirkung von Isoprenalin, TH 1165 a und Buphenin auf die Kontraktionsamplituden untersucht. Durch weitere Pharmaka wurde versucht die Wirkungsmechanismen der genannten Pharmaka aufzuklären.

Isoprenalin hemmte die Kontraktionen der Blasenpräparate dosisabhängig. Wie auch andere Autoren feststellen, beruht dies auf einer Erregung β -adrenerger Rezeptoren. Die Kontraktionen der Samenleiter wurden durch niedere Dosen (bis 10^{-5} M/l) gehemmt und durch höhere Dosen verstärkt. Der hemmende Effekt beruht auf einer Erregung β -adrenerger Rezeptoren, der erregende eventuell auf einer Stimulierung von α -Rezeptoren.

TH 1165 a verkleinerte die Kontraktionen von Blase und Samenleiter dosisabhängig. Ein neurogener Effekt von TH 1165 a wurde durch eine Versuchsreihe mit Tetrodotoxinvorbehandlung ausgeschlossen. Die Hemmung der Blasenpräparate wurde durch Erregung der β -Rezeptoren hervorgerufen. Dagegen hob Propranolol beim Samenleiter die Wirkung von TH 1165 a nicht auf, sondern bewirkte seinerseits eine Hemmung. TH 1165 a scheint hier nicht über β -adrenerge Rezeptoren zu wirken. Die Existenz des bisher angenommenen adrenergen neuromuskulären Transmittersystems kann nicht mehr als gesichert gelten.

Buphenin hemmte in der Konzentration von 10^{-4} M/l bei beiden untersuchten Organpräparaten sehr stark, bisweilen völlig die Kontraktionsamplituden bei elektrischem Reiz. Ansonsten veränderte Buphenin die Kontraktionen nur bei Blasenpräparaten, die mit Tetrodotoxin vorbehandelt worden waren, statistisch signifikant: 10^{-5} und 10^{-4} M/l vergrößerten die Amplituden, wobei der Wirkungsmechanismus ungeklärt blieb.

Beim Samenleiter hemmten Konzentrationen bis 10^{-5} M/l dosisabhängig. Ein β -adrenerger Effekt scheidet aus, da der β -Blocker Propranolol seinerseits hemmte. Sowohl eine α -lytische Wirkung als auch die Existenz eines unbekannten Transmittersystems sind zu erwägen. Die Dosis von 10^{-5} M/l führte zur Amplitudenvergrößerung.

Isoxsuprin und Oxyfedrin zeigten auf die Blasenpräparate ähnliche Wirkungen wie Buphenin.

Die Kontraktionen auf elektrische Reize wechselnder Frequenz (25 und 100 Hz) wurden durch die Pharmaka nicht unterschiedlich verändert.

VI. Literatur

- Ahlquist, R.P. A study of adrenotropic receptors
Amer.J.Physiol., 153, 1948, 586
- Ahlquist, R.P. Adrenergic drugs, in: Pharmacology in Medicine, 2nd ed., ed.
V.A.Drill (McGraw-Hill, New York)
pp. 378 - 407
- Ambache, N. und Zar, M. Aboo Evidence against adrenergic motor
transmission in the guinea-pig
vas deferens
J.Physiol., 216, 1971, 359
- Andersson, R. und Mohme-Lundholm, E. Studies on the relaxing actions
mediated by stimulation of adrenergic α - and β -receptors in
taenia coli of the rabbit and guinea-pig
Acta physiol. scand., 77, 1969, 372
- Andersson, R. und Mohme-Lundholm, E. Metabolic actions in intestinal
smooth muscle associated with relaxation mediated by adrenergic
 α - and β -receptors
Acta physiol. scand., 79, 1970, 244
- Ariens, E.J., Waelen, M.J.G.A., Sonnevile, P.F. und Simonis, A.M. The pharmacology of catecholamines
and their derivatives, part I
Drug.res. (Arzneim.-Forsch.), 13,
1963, 541

Belitz, H.J.

Die Anwendung statistischer Methoden in der Biologie
Der Mathematikunterricht 3, 1960, 83
Ernst Klett Verlag, Stuttgart

Bhargava, K.P., Kar, K. und Parmar, S.S.

Independent cholinergic and adrenergic mechanisms in the guinea-pig isolated nerve vas deferens preparation
Brit.J.Pharmacol., 24, 1965, 641

Birmingham, A.T. und Wilson, A.B.

Preganglionic and postganglionic stimulation of the guinea-pig vas deferens preparation
Brit.J.Pharmacol., 21, 1963, 569

Bishop, E.H. und Wouterse, T.B.

Arrest of premature labor
J.Amer.med.Ass., 178, 1961, 812

Bloom, B.M. und Goldmann, I.M.

The nature of catecholamin-adenine mononucleotide interaction in adrenergic mechanisms
Advanc.Drug.Res., 3, 1966, 121

Boden, H. und Crabben, H.v.d.

Wehenhemmung mit einer neuen beta-adrenergen Substanz
Med.Welt, 21/30, 1970, 1342

Burn, J.H. und Weetman, D.F.

The effect of eserine on the response of the vas deferens to hypogastric nerve stimulation
Brit.J.Pharmacol., 20, 1963, 74

- Burnstock, G. Evolution of the autonomic innervation of visceral and cardiovascular systems in vertebrates
Pharmacol.Rev., 21, 1969, 247
- Carpenter, F.G. und Root, W.S. Effect of parasympathetic denervation of feline bladder function
Amer.J.Physiol., 166, 1951, 686
- Creed, K.E. Effects of ions and drugs on the smooth muscle cell membrane of the guinea-pig urinary bladder
Pflügers Arch., 326, 1971, 127
- De Sy, W. Receptor responses in isolated smooth muscle of the urinary bladder
Arch.int.Pharmacodyn., 186, 1970, 188
- Edvardsen, P. Nervous control of urinary bladder in cats. I. The collecting phase
Acta physiol.scand., 72, 1968, 157
- Edvardsen, P. Nervous control of urinary bladder in cats. IV. Effects of autonomic blocking agents on responses to peripheral nerve stimulation
Acta physiol.scand., 72, 1968, 234
- Edvardsen, P. und Setekleiv, J. Distribution of adrenergic receptors in the urinary bladder of cats, rabbits and guinea-pigs
Acta pharmacol.toxicol., 26, 1968, 437

El-Badawi, A. und Schenk, E.A.

Dual innervation of the mammalian
urinary bladder
Amer.J.Anat., 119, 1966, 405

Elliot, T.R.

The innervation of the bladder
and urethra
J.Physiol. (Lond.), 35, 1907, 367

Ferry, C.B.

The innervation of the vas
deferens of the guinea-pig
J.Physiol. (Lond.), 192, 1967, 463

Gersmeyer, F. und Spitzbarth, H.

β -Rezeptoren-Blockade in klin.
Pharmakol. und Therapie
Med.Welt, 18, 1967, 764

Greven, K.

Über Harnblasenfüllung und -ent-
leerung
Hippokrates, 43, 1972, 99

Henricks, C.H.

Obstet.Gynek., 7, 1964, 687

Huković, S., Rand, M.J. und Vanov, S.

Observations on an isolated, in-
nervated preparation of rat uri-
nary bladder
Brit.J.Pharmakol., 24, 1965, 178

Isselhard, W.

Chemical structure of β -rezeptor
stimulating substances and cardio-
vascular function
Circulatory drugs-North-Holland
publ.comp., Amsterdam, 1969
pp 20 - 30

- Kao, C.Y. Tetrodotoxin, saxitoxin and their significance in the study of excitation phenomena
Pharmacol.Rev., 18, 1966, 997
- Large, B.J. Sympathetic β -receptors and the guinea-pig vas deferens
Brit.J.Pharmacol., 24, 1965, 194
- Ludwigs, N. und Wiemers, K. Über die adrenolytische Wirkung aralkylierter Adrenalin-Derivate an der Samenblase des Meerschweinchens
Arch.exp.Path.Pharmakol., 214, 1951, 55
- Maiss, Ch. und Legerlotz, C. Über die tokolytische Wirksamkeit der betaadrenergen Substanz TH 1165 a
Therapiewoche, 22,21, 1972, 1797
- McEwen, L.M. The effect on the isolated rabbit heart of vagal stimulation and its modification by cocaine, hexamethonium and ouabain
J.Physiol. (Lond.), 131, 1956, 678
- Merrillees, N.C.R., Burnstock, G. und Holman, M.E. Correlation of fine structure and physiology of the innervation of smooth muscle in the guinea-pig vas deferens
J.Cell Biol., 19, 1963, 529

Mosler, K.H. und Schwalm, H.

Vergleichende Untersuchungen to-
kolytisch und relaxierend wirken-
der Substanzen am isolierten Uterus
Zbl.Gynäk., 87, 1965, 603

Mosler, K.H.

Probleme der Wehenhemmung durch
Pharmaka
Med.Klin., 64, 1969, 133

Reiser, E.

Beeinflussung der adrenergen Re-
zeptoren der Samenblasen des Meer-
schweinchens durch Aralkylamine,
Azapetin und Propranolol
Dissertation München 1973

Robinson, G.A., Butcher, R.W. und Sutherland, E.W.

Adenylcyclase as an adrenergic
receptor
Ann.New York acad.of Scien., 139
1967, 703

Sutherland, E.W., Oye, I. und Butcher, R.W.

The action of epinephrine and
the role of the adenylcyclase
system in hormone system
Recent Progr.Hormone Res., 21,
1965, 623

Ursillo, R.C. und Clark, B.B.

The action of atropine on the
urinary bladder of the dog and
on the isolated nerve-bladder
strip preparation of the rabbit
J.Pharmacol.Exptl.Therap., 118
1956, 338

Wiemers, K.

Über gefäßerweiternde Aralkyle
der Adrenalin-Benzedrinreihe
Arch.exp.Path.Pharmakol., 213
1951, 335

Wolff, C.H.

Die medikamentöse Behandlung der
vorzeitigen Wehentätigkeit
Z.Geburtsh.Gynäk., 167, 1967, 68

Zebuhr, L.

Die Wirkung einiger aralkylierter
sympathomimetischer Amine auf die
mechanische Aktivität von Vesica
urinaria des Meerschweinchens
Dissertation München 1975

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Wolfgang Felix für die Überlassung des Themas und sein freundliches Interesse an der Arbeit sowie Herrn Professor Dr. Otto Hug für großzügig geleistete Förderung meiner Arbeit.

Herrn Dr. M.Ch. Michailov verdanke ich eine gründliche Einführung in die wissenschaftliche Arbeitsweise und in das Thema sowie bereitwillige Hilfe bei allen auftauchenden Schwierigkeiten.

Den Mitarbeiterinnen im Labor für Strahlenbiologie und Biophysik I. Prechter, U. Welscher und Chr. Wolffhardt sei herzlichst für die Hilfe bei der technischen Durchführung der Versuche gedankt.

Lebenslauf

Reinhard Schätzle

geb. am 22. Juni 1947 in München
als zweiter Sohn des Schneidermeisters
Josef Schätzle und seiner Ehefrau
Hedwig, geb. Ascher

Schulbildung:

1953 - 1958 Besuch der Volksschule in
München an der Guldeinstraße, danach
von 1958 - 1967 im Wittelsbacher
Gymnasium in München

Reifeprüfung:

21. Juli 1967

Studium:

an der Universität München:
Vorklinisches Studium: WS 1967/68
bis WS 1969/70
Physikum: 14. April 1970
Klinisches Studium: SS 1970 - SS 1972

Zahnmedizinisches Staatsexamen:

19. Dezember 1972 in München

Heirat:

22. Dezember 1972 mit Frl. Margit
Müller in München

Bestallung als Zahnarzt:

3. Januar 1973 in München
anschließend in der Gesellschaft für
Strahlen- und Umweltforschung in
München-Neuherberg tätig

Wehrdienst:

vom 3. Sept. 1973 - 30. Sept. 1973
in der Akademie des Sanitäts- und Ge-
sundheitswesens in München und als
Truppenzahnarzt vom 1. Okt. 1973 -
30. Nov. 1974 in der Sanitätsstaffel
der Waffenschule 50 der Luftwaffe in
Fürstenfeldbruck

Assistentenzeit:

seit 1. Jan. 1975 als Ausbildungs-
assistent bei Dr. P. Kraus, München

